

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année Scolaire 1924-1925 — N° 74

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
RÉTENTIONS BILIAIRES
DISSOCIÉES

Valeur de la Réaction de Hay
DANS LA CLINIQUE JOURNALIÈRE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 27 Février 1925

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Raymond COLMEZ

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Né le 16 Février 1899, à Moncel-sur-Seille (Meurthe-et-Moselle)

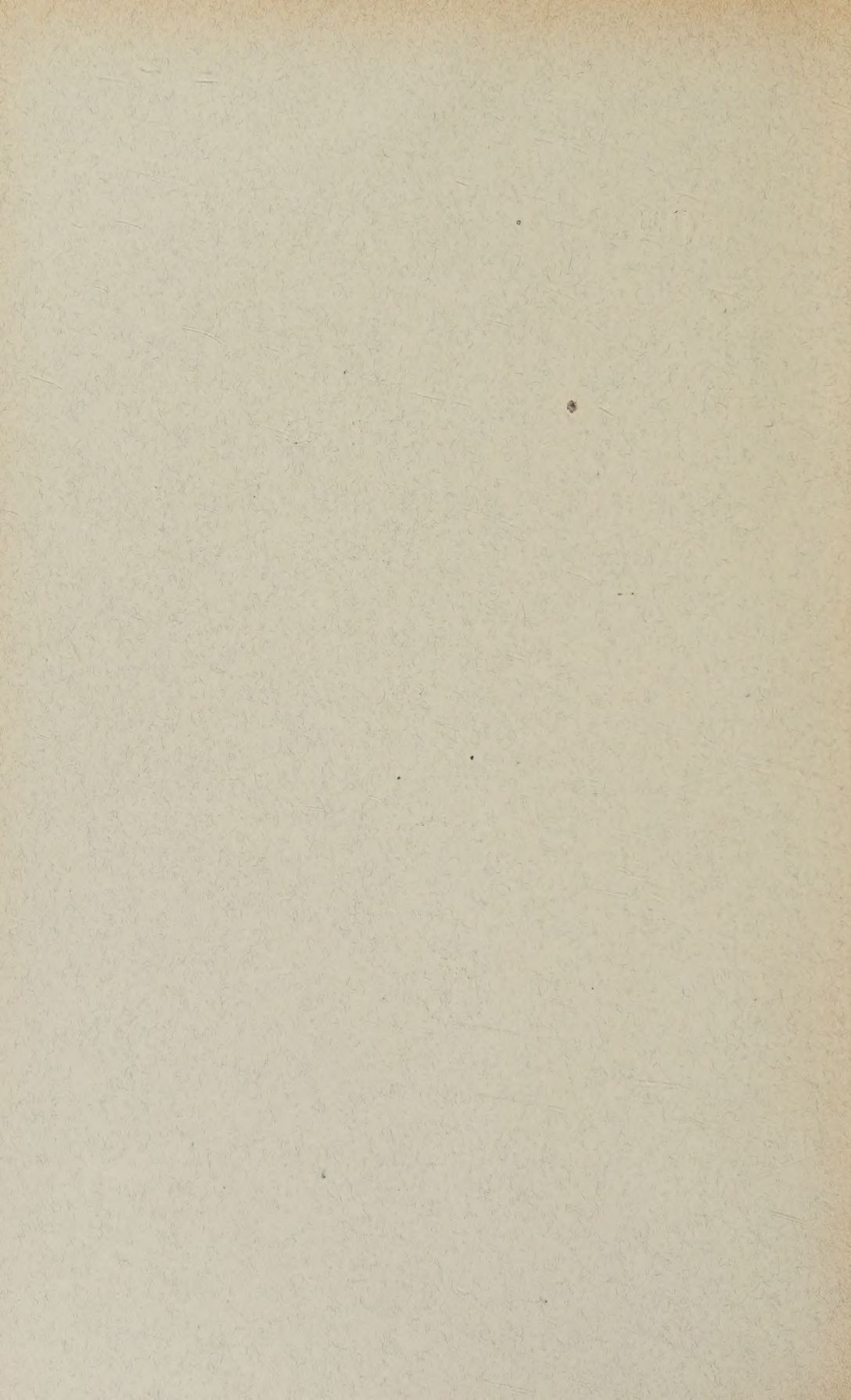


LYON

IMPRIMERIE L. BASCOU

42-44, Rue Sala, 42-44

—
Février 1925





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553205_0052

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
Rétentions Biliaires dissociées
VALEUR DE LA RÉACTION DE HAY
dans la Clinique journalière

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
RÉTENTIONS BILIAIRES
DISSOCIÉES

Valeur de la Réaction de Hay
DANS LA CLINIQUE JOURNALIÈRE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 27 Février 1925

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Raymond COLMEZ

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Né le 16 Février 1899, à Moncel-sur-Seille (Meurthe-et-Moselle)



LYON

IMPRIMERIE L. BASCOU

42-44, Rue Sala, 42-44

—
Février 1925

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire : M. HUGOUNENQ

Doyen MM. J. LEPINE.

Assesseur ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE,
FLORENCE (A.), TEISSIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.	MM. BARD.
Cliniques chirurgicales	ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements.	TIXIER.
Clinique ophtalmologique	BÉRARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	COMMANDEUR
Clinique neurologique et psychiatrique.	ROLLET.
Clinique des maladies des enfants.	NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes.	LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.	X.
Clinique des maladies des voies urinaires.	VILLARD,
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	LANNOIS.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	ROCHET.
Chimie biologique et médicale.	NOVÉ-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET.
Matière médicale et Botanique	HUGOUNENQ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	MOREL.
Anatomie	BRETIN.
Histologie.	GUIART.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie interne.	POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON.
Anatomie pathologique	COLLET.
Chirurgie opératoire	MOURIQUAND.
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie.	PAVIOT.
Médecine légale	X.
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique, Hydrologie et Climatologie.	MARTIN (Etienne).
Pharmacologie	COURMONT (P.).
	PIC.
	X.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	VALLAS.
— Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN.
— Chimie minérale	BARRAL,
— Urologie	GAYET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	PATEL.
Orthopédie	LAROYENNE
Puériculture et Hygiène de la première enfance	CHATIN
Stomatologie	TELLIER.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	COTTE	ROUBIER	DUNET
THÉVENOT (Léon)	DUROUX	FAVRE	CHALIER (André)
GARIN	TRILLAT	BONNET	CHALIER (Joseph)
SAVY	SARVONAT	RHENTER	NOEL
FROMENT	FLORENCE (G.)	LEULIER	CORDIER (Pierre)
THÉVENOT (Lucien)	ROCHAIX	MAZEL	
PIÉRY	CORDIER (V.)	SANTY	

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. COURMONT, Président ; CORDIER, Assesseur ;
MM. ROUBIER et FAVRE, Agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A MES PARENTS

Faible témoignage de reconnaissance
filiale.

A MON FRERE, A MA SŒUR

AUX MIENS ET A MES AMIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR BOUCHUT

Médecin des Hôpitaux

Qui nous a inspiré ce travail.

Qu'il veuille bien, ici, trouver l'hommage de notre profonde reconnaissance et de notre entier dévouement pour les conseils et la bienveillante sollicitude qu'il n'a cessé de nous prodiguer, durant toutes nos études médicales.

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR AUGUSTE POLLOSSON

(in memoriam)

MONSIEUR LE DOCTEUR COTTE

Chirurgien des Hôpitaux

Professeur Agrégé à la Faculté

MONSIEUR LE PROFESSEUR GAYET

Chirurgien des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL COURMONT

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR DESGOUTTES

Chirurgien des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR WEILL

(in memoriam)

MONSIEUR LE DOCTEUR FAVRE

Médecin des Hôpitaux

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL COURMONT

Médecin des Hôpitaux

Qu'il daigne accepter l'hommage de notre respectueuse gratitude pour l'enseignement qu'il nous a donné durant un semestre d'Externat, et pour le grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CORDIER

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ROUBIER

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FAVRE

Médecin des Hôpitaux

Nous avons été son élève pendant dix mois. De sa cordialité, de ses enseignements cliniques, nous garderons un souvenir vivace. Qu'il nous permette aujourd'hui, de lui témoigner notre bien sincère reconnaissance.

INTRODUCTION

En entreprenant, sous la direction de notre Maître, M. le Docteur BOUCHUT, ce modeste travail, nous n'avons pas eu l'intention de faire une nouvelle étude, approfondie des rétentions biliaires dissociées, suivant les techniques minutieuses que l'on préconise, à l'heure actuelle.

Notre idée a été de rechercher uniquement, si, dans un service de médecine générale, avec les méthodes courantes de laboratoire, il était possible d'obtenir quelques renseignements de la connaissance d'un ic-tère dissocié.

Nos moyens d'étude ont été fort simples, ils font partie de ceux qu'on peut utiliser en dehors du laboratoire de Chimie Biologique.

Nous apportons nos résultats en les comparant avec les données de la clinique et de l'anatomie pathologique.

Des constatations que nous avons pu faire, nous essayerons d'indiquer la valeur séméiologique des rétentions dissociées, et, d'autre part, de vérifier, si les

procédés de recherche usuels, dans la clinique journalière, sont suffisants, comme le pense M. BRULÉ, ou au contraire, ne sont pas assez certains pour qu'on leur accorde confiance, ainsi que l'affirment quelques auteurs.

CHAPITRE PREMIER

Historique

La connaissance des rétentions biliaires dissociées est de date relativement récente. Leur histoire remonte au jour où, à la lumière de faits cliniques bien observés, on s'aperçoit que la théorie de l'obstruction cholédocienne ou de l'angiocholite ne peut expliquer le mécanisme de certaines jaunisses. Jusqu'à cette époque, tout ictère était considéré comme total, portant à la fois sur les pigments et les sels biliaires. Des recherches complémentaires avec examen systématique des urines montrent, alors, que, dans quelques cas, un seul des éléments constitutifs de la bile peut être retenu dans l'organisme et réaliser ainsi, non pas une nouvelle entité morbide, mais une modalité particulière d'ictère.

Les publications relatives aux rétentions biliaires dissociées traduisent deux caractères différents, suivant la date où elles paraissent; et deux périodes semblent se dessiner :

1° Une première, phase de début ; l'attention est attirée par cette discordance dans l'élimination des produits de la bile ; on accumule les faits. C'est le moment de l'édification du syndrome clinique. Cette ère s'étend de 1907 à la fin de la guerre.

2° Une seconde époque, actuelle, commençant dès après-guerre. Elle voit naître toute la série de travaux critiques qui vont mettre en doute soit l'existence de l'ictère dissocié, soit les techniques que l'on croyait classiques pour le déceler.

Nous envisagerons successivement ces deux étapes qui, hâtons-nous de le dire, ne sont certainement pas d'une étanchéité parfaite.

PREMIÈRE PÉRIODE

Elle commence en 1907 avec les travaux de M. WIDAL et de ses élèves.

Auparavant, toutefois, HANOT avait rapporté des observations d'*acholie* (59), d'*oblitération du cholédoque avec absence d'ictère* (58), et, dans la Semaine Médicale, avait publié en 1895 un article sur la *Bile incolore et l'Acholie pigmentaire* (61).

D'autres cliniciens, cités par M. BRULÉ dans son ouvrage sur les ictères, par FAUGERON dans sa thèse avaient signalé des anomalies dans le cortège des signes cliniques de la rétention biliaire. GRAVES parlait de prurit précédant de quelques jours l'apparition de l'ictère ; MURCHINSON constatait l'absence de bradycardie chez des hépatiques (bradycardie qu'on met-

tait déjà sur le compte de la rétention des sels après les travaux de FELTZ (38), RITTER (38), LEGG) ; SAL-KOWSKY ne trouvait pas de sels biliaires dans les urines de quelques ictériques.

Ces faits, paradoxaux à l'époque, étaient consignés sans que les théories régnantes pussent apporter quelque explication à leur existence.

En 1907, sous l'impulsion de M. WIDAL et de son école, de nouvelles notions prennent corps. Elles seront le point de départ de toute la longue suite de travaux et observations d'où sortiront individualisés les ictères dissociés.

MM. WIDAL, ABRAMI et BRULÉ, dans leurs études sur les *Ictères hémolytiques*, constatent que les urines de leurs malades contiennent des pigments biliaires et ne présentent pas les réactions des sels biliaires. Premier fait établissant l'existence d'une rétention biliaire dissociée et qui retient l'attention; quoiqu'en l'occurrence, comme le fait remarquer M. BRULÉ, le mécanisme soit particulier.

Quelques années plus tard, seulement, l'ictère dissocié par atteinte de la cellule hépatique apparaîtra, corollaire inévitable de l'évolution d'idées qui se fait à cette époque sur la pathogénie des ictères.

A la séance de la *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, du 4 mars 1910, MM. ABRAMI, RICHEL Fils et MONOD (3) rapportent un cas d' « Ictère hémotogène et streptococcique au cours d'une septicémie puerpérale » avec, à l'autopsie, une acholie vésiculaire (réaction de Gmelin négative, réaction de Pettenkoffer positive).

La même année, à la séance du 29 décembre, MM. LEMIERRE et BRULÉ (68) font une communication très intéressante. Ils étudient, par l'épreuve des hémocories, l'absorption des graisses au cours des affections hépatiques et sont étonnés de trouver (ictères, cirrhoses) une sorte de dissociation de la sécrétion biliaire. Leurs résultats leur montrent que, tantôt la rétention biliaire est totale (pigments + sels); tantôt elle porte uniquement sur les pigments; tantôt, enfin, elle atteint seulement les sels biliaires. Et, dans ces cas, ou bien les urines ne contiennent que des pigments biliaires; ou bien, seules les réactions de Hay et Pettenkoffer sont positives, sans qu'il soit possible de déceler les pigments. Leur conclusion est que l'existence de cette dissociation, dans les ictères catarrhaux, semble prouver la possibilité d'une lésion du parenchyme hépatique et non pas une angiocholite ou une obstruction biliaire comme l'admettaient les pathogénies mécaniques de l'ictère.

TRIBOULET pose une question analogue en constatant la présence d'acides biliaires (réaction de Pettenkoffer) dans les selles décolorées de quelques-uns de ses malades.

En 1910, LYON-CAEN (71), dans sa thèse sur la *Tension superficielle des urines*, distingue trois sortes de choluries :

- 1° des choluries complètes (ictère par rétention);
- 2° des choluries pigmentaires (présence de pigments sans sels) ;
- 3° des choluries apigmentaires (présence de sels sans pigments).

Une reproduction expérimentale confirme, à la même époque, ces observations cliniques. N. FIESSINGER et LYON-CAEN (43), en injectant du phosphore au chien, voient apparaître, dans les urines, des acides biliaires, sans pigments, ni urobiline.

L'ictère dissocié est donc né. Son existence se confirmera ultérieurement.

MM. LEMIERRE et ABRAMI (67), en 1912, signalent une rétention biliaire dissociée dans la convalescence d'un ictère catarrhal.

MM. ABRAMI et GAUTHIER (2), le 26 décembre 1912, rapportent un cas « d'Ictère dissocié au cours de la fièvre typhoïde » avec, à l'autopsie, « acholie et absence d'angiocholite ».

A la *Société Médicale des Hôpitaux de Paris* du 7 février 1913, MM. BRAULT et GARBAN (6) communiquent les résultats de leurs études de six cas d'ictère catarrhal.

Par l'examen des matières fécales, des urines et des hémococonies, ils décèlent, pendant la convalescence de deux de leurs malades, une dissociation prolongée de la rétention biliaire au profit des pigments, durant sept jours chez le premier, dix jours chez le second. Les sels étaient absents de l'urine, les hémococonies se retrouvaient dans le sang.

En 1913, dans une leçon sur la « dissociation des états cholémiques », M. le Professeur CHAUFFARD (29) démontre que le terme de cholémie englobe des cas pathologiques variés. Il n'y a pas une cholémie, mais des états cholémiques qui peuvent revêtir des modalités différentes : les uns sont caractérisés par une

hyperbilirubinémie, les autres par une hypercholestérinémie, les derniers enfin par une cholalémie (ces trois syndromes pouvant, d'ailleurs, se trouver réunis et créer ce que l'on appelait la cholémie).

LEMIERRE et BRULÉ (69) publient une revue sur la « Rétention biliaire dissociée et les ictères par lésion de la cellule hépatique », dans laquelle se trouvent réunis et les cas cliniques et les faits expérimentaux que mentionnera FAUGERON (37) dans sa thèse.

En effet, la même année, c'est-à-dire en 1913, deux thèses sont soutenues à la Faculté de Paris, la première de CROISSANT (35), inspirée par MERKLEN sur la « Dissociation de la sécrétion biliaire », la seconde de FAUGERON, élève de M. BRULÉ, sur les « Dissociations de la rétention biliaire ». Ces deux auteurs, par des méthodes identiques (examen chimique des urines, épreuve des hémococonies), aboutissent aux mêmes conclusions. FAUGERON relate, également, les reproductions expérimentales d'ictère dissocié obtenues par M. BRULÉ : Par injection au chien de sérum hépatotoxique, on peut provoquer, à certaines doses, chez cet animal, un ictère dissocié.

Ainsi, à cette date, observations cliniques, expérimentations, tout concorde et conclue à l'existence de l'ictère dissocié d'origine hépatique. CROISSANT (35) peut écrire : « L'étude de la dissociation de la sécrétion biliaire conduit ainsi à reconnaître une origine hépatique à de nombreux ictères anciennement considérés comme d'origine angiocholitique ». FAUGERON s'exprime ainsi : « ... La recherche des ictères dissociés prendra en clinique une importance con-

« sidérable, puisque son existence démontrera qu'on
« est en présence d'une maladie du foie dans nombre
« de cas où, d'après les données classiques, on incrimine au contraire une maladie des voies biliaires. »

Depuis le résumé de la question des ictères dissociés, publié dans la *Presse Médicale* de 1913 par GOUTET (52), les relations de dissociation de la rétention biliaire deviennent nombreuses.

On la signale au cours de la spirochétose ictéro-hémorragique (BRULÉ, BRULÉ et MOREAU (21), *Société de Biologie*, 5 mars 1917, LEMIERRE et LEVESQUE (70) en 1922).

MM. BOUCHUT et LAMY (10), dans le *Lyon Médical*, en rapportant une observation de rétention dissociée au cours d'une cirrhose, donnent un aperçu de l'état actuel de notre conception des ictères. Ils peuvent reconnaître trois grandes causes :

- 1° l'obstacle, c'est l'ictère par rétention (calcul ou néoplasme);
- 2° la lésion de la cellule hépatique (ictère catarrhal, dissocié, grave...);
- 3° la destruction exagérée et anormale des hématies (ictère hémolytique).

ODDO (76) étudie, dans la *Gazette des Hôpitaux* de 1921, la physiopathologie des ictères et reconnaît les 3 mêmes causes.

M. BRULÉ (11), enfin, dans une série de publications, et, surtout dans les « *Recherches sur les Ictères* », publiées en 1919, et revues en 1922, met définitivement au point la question et souligne l'importance de l'ictère dissocié. Se basant sur l'existence même de ce

dernier, il émet l'hypothèse très séduisante de la fonction biliaire que nous aborderons sommairement au cours de ce travail. Pour M. BRULÉ, en effet, pigments et sels biliaires arriveraient préformés à la cellule hépatique et ne seraient qu'excrétés par elle, cette dernière étant l'homologue, dans ce cas, de la cellule rénale.

DEUXIÈME PÉRIODE

C'est en basant, surtout, d'une part sur l'analyse des urines, d'autre part sur l'épreuve des hémocoanies, que l'on était arrivé à édifier le syndrome clinique de l'ictère dissocié. On avait également tenté d'élucider son mécanisme, et nous avons, très succinctement, cité la théorie émise par M. BRULÉ. La nouvelle période reprend l'étude de la rétention dissociée, mais elle la reprend avec une idée légèrement différente; elle l'entreprend au point de vue physiopathologique. Les publications seront surtout critiques, tendant à élucider le problème même de la sécrétion biliaire, et, secondairement, à établir la valeur réelle des réactions, en notre pouvoir, pour déceler les éléments de la bile, en particulier les acides biliaires.

En 1921, MM. GILBERT, CHABROL et BÉNARD (48) examinent de nombreux échantillons d'urine, par la stalagmométrie, et essayent de déterminer, dans quelles limites, la présence de sels biliaires peut faire baisser la tension superficielle des urines; ils obtiennent, ainsi, expérimentalement, un chiffre qui leur

donne une « *tension superficielle de présomption et non de certitude* » (24).

Quelques mois plus tard, MM. CHABROL et BÉNARD (25) (26) font paraître, dans la *Gazette des Hôpitaux*, une suite d'articles relatifs à la Physiopathologie des ictères, qu'ils rassemblent dans leur fascicule sur les *Ictères* (24). Pour ces auteurs, on ne peut établir une classification physiologique des ictères. Trop d'inconnues subsistent; la seule discrimination possible ne peut être basée que sur la clinique. Quant au mécanisme intime des rétentions dissociées, il est complexe et de nombreuses causes, inconnues de nous, ne nous permettent pas encore de l'élucider entièrement. En tout cas, il faut réserver à la cellule hépatique un rôle actif dans la production des éléments de la bile.

A la *Société Médicale des Hôpitaux de Paris* du 8 décembre 1922, MM. CHABROL, BÉNARD et GAMBILLARD (28), communiquent les résultats de 70 tubages duodénaux, dans des cas de cirrhose et d'ictères. Les éléments de la bile sont fréquemment rencontrés, diminués en quantité, peut-être, mais existant néanmoins. Les sels biliaires sont toujours en proportion inférieure aux pigments; sans que nous devions mettre en cause l'imperméabilité élective de la cellule hépatique vis-à-vis de telle substance, cette constatation peut s'expliquer par la suppression du cycle entéro-hépatique, suppression qui appauvrit l'organisme en sels biliaires.

En janvier 1923, paraît, à la suite de la communication de MM. LEMIERRE et LEVESQUE (70), l'important article de MM. CHABROL et BÉNARD (27) sur la « *valeur*

séméiologique des ictères dissociés », qui met en doute l'exactitude de la réaction de Hay, et, d'autre part, l'importance clinique que l'on attachait à la rétention dissociée.

Parallèlement à ces publications, d'autres travaux critiquent les méthodes mêmes de recherche de l'ictère dissocié, en montrant l'imperfection du procédé de Hay. DOUMER (36), dans sa thèse, étudie les modifications de la tension superficielle des urines et montre qu'à côté des substances dénivellantes signalées antérieurement (peptones, acétone, résines, etc...), il en existe d'autres connues (chlorure de sodium) et inconnues (non dosé urinaire), qui, par une réaction de Hay positive, laisseraient croire à une dissociation qui, en réalité, n'est pas. Par ailleurs, *l'épreuve de la « cholalurie provoquée »*, que nous étudierons au cours de ce travail, lui fait admettre des conclusions identiques à celles de MM. CHABROL et BÉNARD.

Cette même épreuve permet à MM. Marcel LABBÉ, DOUMER et DEGLANDE (64) de douter de la valeur et, parfois, de l'existence de l'ictère dissocié.

L'insuffisance de la technique de Hay est également prouvée par les recherches de BORCHARDT (9). La méthode visco-stagnométrique révèle des rétentions biliaires que ne pouvait déceler le procédé de Hay.

Enfin, tout récemment, SABATINI et BRUNI ont des résultats contradictoires, en prenant, pour leurs recherches d'acides biliaires, des échantillons différents de fleur de soufre ; l'écart de leurs constatations est

si fort qu'ils n'accordent aucune valeur à la réaction de Hay.

MM. BRULÉ et GARBAN (18) admettent, cependant, l'exactitude de la technique de Hay, puisque, de leurs expériences, il résulte que la réaction de MEILLIÈRE, qui concentre les sels, donne des résultats identiques au procédé de la fleur de soufre.

Tel est, actuellement, l'état de la question des rétentions biliaires dissociées. Une première phase semblait lui avoir attribué une place importante en clinique et en pathologie générale. La seconde époque, qu'elle traverse, apporte de nombreuses critiques.

CHAPITRE II

Les modes de recherche des rétentions biliaires et principalement des rétentions dissociées

L'étude d'un ictère, d'une affection hépatique nécessite un certain nombre d'examens qui aboutiront à établir le diagnostic. Les uns demandent une expérience clinique et une connaissance parfaite de la séméiologie ; les autres n'en sont pas moins complexes et nécessitent l'aide du laboratoire.

Nous étudierons, successivement, les différentes techniques proposées jusqu'alors pour déceler une rétention biliaire.

A. — EXAMEN DES URINES

Cet examen porte uniquement sur la fonction biliaire de la cellule hépatique. Deux éléments sont donc particulièrement recherchés : les pigments (bilirubine, urobiline), et les acides biliaires. La présence

dans les urines d'autres matériaux fournit, évidemment, des renseignements précieux sur l'état du foie, et doit toujours être prise en considération ; mais, cette étude débordant le cadre de notre sujet, nous nous abstiendrons d'en parler.

I. — PIGMENTS BILIAIRES. — La bile doit sa coloration au mélange, en proportions variables, de *bilirubine* et de *biliverdine*. Ces principes colorants se retrouvent dans l'urine ictérique ; en grande quantité, ils donnent à cette dernière sa coloration foncée, acajou ; en quantité minime, ils doivent être décelés par une des techniques suivantes.

A côté de quelques pratiques fort simples : *cocarde polychrome*, *procédé de Maréchal-Rosin* (quelques gouttes d'iode à 1/10, diluées dans l'alcool, sont versées dans un tube à essai contenant de l'urine, et donnent, à la limite de séparation, un anneau verdâtre), deux procédés sont couramment employés : la réaction de GMELIN et celle de GRIMBERT.

a) *Réaction de Gmelin*. — Dans un verre à expériences contenant une urine ictérique, diluée si elle est trop foncée, on verse sur les parois du verre quelques gouttes d'acide azotique. L'acide nitrique gagne le fond du verre, et, à la limite de séparation des liquides, apparaît une série d'anneaux colorés (vert, bleu, violet, jaune), qui se résolvent en un disque vert émeraude, révélateur de la transformation de la bilirubine en biliverdine, sous l'action d'un oxydant, l'acide azotique en l'espèce.

Simple, rapide, la réaction de GMELIN est fréquemment utilisée.

b) *Procédé de Grimbert.* — Tout aussi simple que le précédent, ce procédé s'érige également en technique courante.

« A 10 cc. d'urine contenus dans un tube à essai,
« ajoutez 5 cc. d'une solution de chlorure de baryum
« à 10 % et agitez vivement. Jetez sur un petit filtre
« le précipité formé de phosphate, de sulfate et de
« bilirubinate de baryte. Lavez-le avec un peu d'eau
« distillée, puis, perçant le filtre, entraînez-le dans
« un petit tube à essai, en employant 5 cc. d'alcool
« à 90°, renfermant 5 % de son volume d'acide chlo-
« rhydrique. Portez le tout au bain-marie bouillant
« pendant une heure au plus.

« Si l'urine contient des pigments biliaires, l'alcool
« qui surnage le précipité barytique sera coloré en
« vert bleuâtre ou en vert foncé, selon la proportion
« de pigments.

« Il peut arriver, quand la bile existe en certaines
« proportions, que l'acide chlorhydrique contenu dans
« l'alcool soit insuffisant pour oxyder entièrement le
« bilirubinate de baryte et l'on obtient une colora-
« tion brune non caractéristique. Dans ce cas, *mais*
« *dans ce cas seulement*, ajoutez dans le tube II gout-
« tes d'eau oxygénée à 10 volumes, portez-le de nou-
« veau au bain-marie, la teinte verte apparaîtra,
« alors, dans toute sa netteté. » (GUIART et GRIMBERT,
Diagnostic clinique, microscopique et parasitologique.
Lamaire, 1912.)

A côté des techniques chimiques, on a essayé une tentative de caractérisation de la bilirubine par la *spectroscopie*. La solution de bilirubine éteint toute la partie droite du spectre. Cette méthode, sujette à de grandes erreurs, est actuellement complètement abandonnée.

Recherche de l'urobiline. — Il est également indispensable, chez les hépatiques, de savoir si l'urine contient de l'urobiline. Dans ses travaux, M. BRULÉ attache une grande importance à sa présence ; car cette substance semble provenir de la transformation des pigments normaux de la bile, par réduction plus ou moins moins complète de la bilirubine ; et la constatation d'une urobilinurie, chez ces sujets, traduirait, pour M. BRULÉ, une atteinte hépatique. Pour cette raison, une analyse d'urine ictérique doit comprendre, à côté de la recherche des pigments et des sels biliaires, la recherche de l'urobiline. Plusieurs méthodes ont été préconisées ; elles diffèrent surtout par des points de détail, le principe restant, pour chacune, le même, c'est-à-dire l'apparition d'une fluorescence verte dans les solutions d'urobiline additionnées d'un sel de zinc.

Au début de nos recherches, nous avons employé, quelquefois, la technique de M. le Professeur FLORENCE :

Dans un tube à essai contenant 5 cc. d'urine, ajoutez quelques centimètres cubes du réactif suivant :

Acétate de zinc.....	7 gr. 50
Pyridine	50 gr.
Chloroforme	50 gr.
Alcool	50 gr.

Mélangez sans émulsionner, laissez déposer ; au bout de quelque temps, une fluorescence verte indiquera la présence de l'urobiline.

Ordinairement, le procédé suivant est plus fréquemment employé : Dans un tube à essai contenant quelques centimètres cubes d'urine, on verse 2 cc. d'alcool amylique. Après agitation, on laisse reposer et on décante. A l'alcool amylique recueilli, on ajoute quelques gouttes d'une solution aqueuse de chlorure de zinc ammoniacal. La fluorescence caractéristique de l'urobiline apparaît alors.

D'autres méthodes ont tenté d'obtenir des résultats plus sensibles, en apportant quelques modifications. Citons celle de GRIMBERT, dont nous empruntons la description à M. RIBADEAU-DUMAS (in *Technique clinique médicale de Sergent*, 5^e édition, p. 528) :

« On mélange 30 cc. d'urine avec 20 cc. du réactif de DENIGES :

Oxyde mercurique ...	5 gr.
Acide sulfurique	20 cc.
Eau	100 cc.

« Laisser reposer cinq minutes, filtrer et recevoir dans une ampoule à robinet où l'on a versé 5 cc. de chloroforme.

« Le mélange est agité. On sépare et on filtre le chloroforme, qui est recueilli dans un tube à essai.

« On fait alors tomber goutte à goutte la solution
« d'acétate de zinc à 1 pour 1.000, tant qu'il se pro-
« duit un trouble. Lorsque le liquide s'éclaircit, on
« voit apparaître la fluorescence verte caractéristi-
« que. Si elle est peu visible, on regardera le tube sur
« un fond noir, ou on projettera sur lui un faisceau
« lumineux. »

La caractérisation de l'urobiline par la *spectroscopie* est facile et donne des résultats plus précis que les pigments. Une solution diluée d'urobiline présente, en effet, entre le vert et le bleu, une large bande d'absorption, comprise entre *b* et *F*.

II. — SELS BILIAIRES. — Les sels biliaires sont les sels de soude des acides *glycocholique* et *taurocholique*. (Le glycocholate étant en plus grande abondance que le taurocholate, chez l'homme du moins.)

L'individualisation des acides biliaires est loin d'être élucidée, et les nombreuses techniques proposées, jusqu'à ce jour, ne sont pas définitives et vraiment spécifiques, comme nous le verrons dans le chapitre suivant. Leur multiplicité est d'ailleurs une preuve évidente de l'affirmation que nous avançons.

Les moyens d'étude de la cholurie saline se classent en deux groupes, suivant le procédé employé. Dans une première catégorie, ce sont les propriétés chimiques des sels biliaires qui servent de base ; dans la seconde, au contraire, ce sont leurs propriétés physiques. Envisageons donc, dans cet ordre, les diverses techniques préconisées.

a) *Techniques chimiques.* — La plus ancienne est la réaction de PETTENKOFFER.

1) *Réaction de Pettenkoffer.* — A un échantillon d'urine, on ajoute un peu de sucre de canne. Verser ensuite quelques gouttes d'acide sulfurique ; une coloration rouge violet apparaît, indice de la présence d'acides biliaires. (Dans ce cas, l'acide sulfurique concentré, par action sur le lévulose du sucre de canne, a donné le méthyl-oxyfurfurol qui, en présence d'acides biliaires, provoque cette coloration rouge.)

Cette réaction a été rendue plus sensible par M. Deniges qui, auparavant, concentre les sels biliaires.

2) *Réaction de Pettenkoffer, modifiée par Deniges.* — Après évaporation, au bain-marie, de 20 cc. d'urine, on broie le résidu avec 5 cc. d'alcool. On filtre. On laisse refroidir le filtrat et à 1 cc. du filtrat, on ajoute 1 goutte de solution de saccharose à 1 % et 1 cc. d'acide sulfurique, qu'on laisse couler sur les parois du verre. Une belle coloration rouge violet se produit après agitation.

L'examen au spectroscope donnerait, après dilution à l'acide acétique, deux bandes : l'une mince, entre D et E, l'autre plus large, au delà de E.

3) *Modification de M. Meillière.* — Enfin, à la Société de Biologie de mai 1913, M. MEILLIÈRE propose l'isolement des sels biliaires par précipitation par les sels ammoniacaux et le noir animal.

200 cc. d'urine sont additionnés de 2 cc. d'acide acétique cristallisable et de 130 gr. de sulfate d'ammo-

niaque. L'essai est mis au bain-marie jusqu'à dissolution, puis abandonné vingt-quatre heures. On sépare le précipité par centrifugation, on le lave avec une solution saturée de sulfate d'ammoniaque, on le sèche, on l'épuise par l'alcool à 95° bouillant. La solution alcoolique est évaporée sur 2 grammes de charbon animal, et le résidu est ensuite épuisé à froid par l'alcool à 50°-60°. Cette dernière solution évaporée laisse un résidu sur lequel on peut caractériser les acides biliaires (1).

b) *Méthodes basées sur les propriétés physiques.* — Elles s'appuient sur le fait que la présence d'acides biliaires abaisse la tension superficielle des urines. Elles sont au nombre de deux : réactions de HAY ou de la fleur de soufre, stalagmométrie ou procédé du compte-gouttes.

1) *Réaction de Hay*, dénommée encore réaction de HAYCRAFT ; elle a été décrite par HAY, en 1886, et introduite en France, en 1901, par les travaux de FRANKEL et CLUZET, CHAUFFARD et GOURAUD. Très simple, elle ne demande qu'un minimum de matériel : un verre à urine, de la fleur de soufre.

Sur une urine filtrée, et *récemment émise*, on laisse tomber un peu de fleur de soufre ; si l'urine est normale, le soufre surnage ; si, au contraire, elle contient des sels biliaires, le soufre tombe en pluie au fond du verre où, au bout de quelques minutes, il forme un léger dépôt.

(1) BRULÉ, Recherches sur les Ictères. Masson, 1922, p. 17.

La simplicité de cette réaction permet de l'employer couramment, au lit même du malade.

2) *Stalagmométrie*. — Technique plus rigoureuse, elle est surtout en usage dans les laboratoires. GOUTET, LYON-CAEN, CHABROL et BÉNARD, DOUMER l'ont utilisée dans leurs recherches. On se sert de stalagmomètres, dont le plus courant et le plus simple est le compte-gouttes de Ducleaux. Dans son *Précis de Physique médicale*, M. CLUZET en décrit ainsi le principe :

« On sait que lorsqu'une goutte va se détacher de l'orifice capillaire du compte-gouttes, elle forme un étranglement qui s'accroît et s'allonge peu à peu, au fur et à mesure que le volume et le poids de la goutte augmentent. Lorsque le poids est légèrement plus fort que la tension superficielle le long de l'étranglement, ou, en d'autres termes, lorsque le poids est suffisant pour rompre la membrane élastique à laquelle on peut assimiler la surface extérieure de la goutte, celle-ci tombe. Le poids d'une goutte est donc proportionnel à la tension superficielle du liquide. Il en résulte que, pour le même poids, les divers liquides donnent un nombre de gouttes qui varie en raison inverse de leur tension superficielle... En général, on emploie non le même poids, mais le même volume de liquide (5 cc. contenus dans le compte-gouttes de Ducleaux). On doit alors tenir compte de la densité des liquides : *les tensions superficielles sont à la fois inversement proportionnelles au nombre de gouttes et proportionnelles aux densités.* »

Pratiquement, on mesure avec le compte-gouttes de Duclaux, 5 cc. d'urine à examiner, on compte le nombre de gouttes N de cette urine débitée par le compte-gouttes, et, en posant l'équation suivante :

$$T = 1.000 \times \frac{A}{N} \times D$$

on obtient T , tension superficielle de l'urine analysée. (Dans cette équation, 1.000 = tension superficielle de l'eau distillée ; A = nombre de gouttes d'eau distillée pour 5 cc. au compte-gouttes de Duclaux ; N = nombre de gouttes, trouvé, de l'urine ; D = densité de l'urine, fixée conventionnellement à 1.015.)

En somme, les techniques employées pour caractériser les éléments biliaires dans une urine sont nombreux. Nous les avons signalées assez longuement, parce que, en pratique, on leur demande des renseignements importants dans l'étude des maladies du foie et que leurs résultats entrent pour une grosse part dans l'élaboration du diagnostic. Nous étudierons, dans le chapitre suivant, la valeur de chacune d'elles.

B. — EXAMEN DES MATIÈRES FÉCALES

Dans l'ictère, les selles sont décolorées, mastic. Dans la rétention dissociée, elles peuvent conserver cet aspect, ou, au contraire, ne pas présenter de modification, si, par exemple, l'ictère est dissocié en faveur des sels. De leur examen chimique peuvent

découler des renseignements intéressants, que l'on confrontera avec ceux de l'analyse d'urine.

Pigments biliaires (méthode de TRIBOULET). — Après dilution d'un échantillon de fèces dans un peu d'eau distillée, ajouter X gouttes de sublimé acétique. Une coloration verte, vingt-quatre heures plus tard, sera l'indice de la présence des pigments.

Sels (méthode de TRIBOULET). — Deux gouttes de saccharose en solution à 20 % et deux à trois gouttes d'acide sulfurique, en présence d'une tache de matières, donnent une coloration grenat et rouge brique.

C. — EXAMEN DU SANG

Si l'examen des urines nous a été d'un grand secours, l'étude du sérum sanguin est également fertile en renseignements, car elle nous fournit un procédé de recherche de la rétention biliaire.

Les travaux de GILBERT, HERSSCHER (49) et POSTERNACK permettent, aujourd'hui, de doser par une méthode colorimétrique (étude des teintes obtenues par l'adjonction de NO^2H à des échantillons de sérum sanguin), des quantités de bilirubine qui atteignent la teneur de 1 pour 40.000.

D'autres techniques ont été également préconisées, celle de FOUCHET, et celle de HYMANS VAN DEN BERGH (63), qui dosent aussi la teneur du sang en bilirubine. Ces méthodes sont assez complexes, et ne peuvent être couramment utilisées. Aussi les signalons-nous seulement, sans entrer dans leur description.

Quant aux sels biliaires, la teneur très faible du sérum sanguin en ces éléments ne permet pas leur dosage. MM. GILBERT, CHABROL et BÉNARD ont cependant essayé de les déceler en précipitant par l'alcool les albumines du sérum qui gênent la réaction de Pettenkoffer. Le filtrat, dans lequel diffusent les acides biliaires peut être examiné au spectroscope et donner la bande caractéristique de ces substances. On peut également, sur ce filtrat, pratiquer la réaction de PETTENKOFFER.

Enfin, il est également intéressant de connaître la teneur du sérum en cholestérine, on la mesure par la technique de Grigaut.

Epreuve des hémococonies. — Décrite en 1910, par MM. LEMIERRE et BRULÉ, cette épreuve est intéressante, non seulement dans l'étude des ictères, mais aussi, et surtout, dans les rétentions biliaires dissociées. Positive, elle a permis de contrôler la rétention des sels dans l'organisme.

Normalement, la présence de bile dans l'intestin est indispensable à l'absorption des graisses ; dans l'ictère, en effet, ces dernières se retrouvent presque en totalité, dans les fèces. Ce rôle adjuvant de l'absorption semble principalement dévolu aux acides biliaires.

Si l'on examine à l'ultra-microscope une goutte de sang chez un sujet normal qui, une heure auparavant, a fait un repas riche en graisse, on aperçoit de fines particules graisseuses, rondes, réfringentes, animées de mouvements browniens, qui sont les hémococonies.

Par contre, s'il s'agit d'un malade atteint d'ictère, ces corpuscules ne se retrouvent pas dans le sang, ou bien sont extrêmement réduits en quantité.

Des recherches de MM. WIDAL, LEMIERRE et BRULÉ, il ressort que cette absence d'hémoconies coïncide presque toujours avec une absence de sels biliaires dans l'intestin. « La présence de sels biliaires dans l'intestin, dit M. Brulé, semble le facteur primordial de l'absorption des graisses ; lorsque cette absorption sera troublée, on pourra, le plus souvent, conclure à un trouble d'excrétion des sels biliaires. »

Nous n'insisterons pas plus longtemps sur l'intérêt qu'offre une telle recherche ; c'est elle, disons-le en passant, qui a permis de déceler, au début, les rétentions dissociées.

D. — TUBAGE DUODÉNAL

Dans l'étude des ictères dissociés, le tubage duodénal a été employé par MM. CHABROL, BÉNARD et GAMBILLARD ; M. BRULÉ, également, l'a utilisé et donne dans la thèse de FEINSTEIN, les résultats de ses recherches.

La technique en est simple ; elle diffère peu du cathétérisme de l'estomac. On fait avaler au malade le tube d'Einhorn, long de 1 mètre et marqué de trois traits ; l'un situé à une distance de 0 m. 40 de l'extrémité, et qui indique la présence du tube au niveau du cardia ; un autre à 0 m. 56 (pylore), et le troisième à 0 m. 75 (deuxième portion du duodénum).

Lorsque le tube d'Einhorn est dans le duodénum, ce dont on s'assure par l'affleurement du troisième trait au niveau des arcades dentaires et par l'analyse du liquide recueilli, toujours en petite quantité, et dont la réaction est acide ; on recueille par aspiration le liquide duodénal, soit après injection de sulfate de magnésie, qui active l'excrétion biliaire, soit dans l'étude des ictères dissociés, sans aucune injection, comme le préconisent Chabrol, Bénard et Gambillard.

E. — EXAMEN CLINIQUE

Un certain nombre de symptômes s'ajoutent aux réactions que nous avons décrites, et qui nous orientent parfois vers un diagnostic de rétention dissociée.

Parmi les signes cliniques de l'ictère, que nous ne voulons pas répéter, certaines manifestations sont propres, en effet, aux éléments de la bile.

La pigmentation cutanée, le subictère traduisent l'hyperbilirubinémie.

Le prurit, la bradycardie sont admis comme symptômes d'intoxication par les sels biliaires.

Leur constatation peut être, dans quelques cas, une présomption en faveur de telle ou telle rétention, sans que, cependant, il faille leur attribuer une réelle valeur pathognomonique.

En résumé, les moyens d'étude de la rétention biliaire dissociée, applicables d'ailleurs à toute réten-

tion biliaire, nous apparaissent comme nombreux. Mais quelle est la valeur exacte de chacun d'eux ? C'est ce que nous allons étudier dans le chapitre suivant.

CHAPITRE III

Critique des techniques de recherche des rétentions biliaires

Les techniques, relativement nombreuses, que nous avons énumérées, ont évidemment une valeur fort inégale. De multiples critiques leur ont été adressées qui diminuent l'importance de quelques-unes d'entre elles. Ce sont surtout les méthodes de recherche des pigments et des sels dans les urines qui ont été attaquées ; ce sont elles que nous analyserons, à présent.

LA RECHERCHE DES PIGMENTS

Nous serons brefs, car, à l'heure actuelle, les auteurs sont d'accord. La *réaction de Gmelin* est loin d'être sensible, elle exige, pour être positive, une concentration assez forte en bilirubine de l'urine examinée ; des choluries pigmentaires assez faibles passent inaperçues par ce procédé ; elle n'est, d'autre

part, pas très spécifique ; d'autres pigments, l'indoxyl, le scatol, donnent la même réaction ; enfin, elle laisse bien souvent dans l'indécision. Aussi, accorde-t-on, aujourd'hui, une grande confiance à la *technique de Grimbert* qui, plus précise, est aussi très simple. Les pigments sont facilement décelés et les causes d'erreur nulles ou à peu près. Dans la majorité de nos recherches, nous avons employé ce procédé.

La caractérisation de l'UROBILINE par les méthodes que nous avons décrites, est admise également par tout le monde.

LA RECHERCHE DES SELS

Si la recherche des pigments biliaires s'obtient avec des techniques sûres, indiscutables et suffisamment sensible, la recherche des sels biliaires, par contre, n'offre pas les mêmes satisfactions. Des procédés précédemment cités, aucun n'a échappé à la critique.

La *méthode chimique* se résume surtout en la réaction de PETTENKOFFER, dont on peut dire qu'actuellement la valeur n'est pas prouvée. Car la coloration rouge obtenue est d'abord difficile à apprécier ; la présence de pigments, des dérivés urinaires modifient ces teintes, et, dans quelques cas, on se trouve en face d'une série de colorations variant du rouge au brun foncé, devant lesquelles on reste hésitant. En outre, elle n'est pas spécifique ; des composés variés, en présence de l'acide sulfurique et du sucre de canne, donnent la même réaction : le thymol, le menthol,

l'aniline, l' α naphтол, la santonine, etc... Enfin, elle est peu sensible ; il faut 4 % au moins d'acides biliaires pour la rendre positive.

Les autres procédés : *modification de Déniges, technique de Meillière*, ont certainement un avantage, puisqu'elles concentrent les sels biliaires ; mais elles pèchent également, puisqu'ultérieurement, on pratique sur les extraits obtenus, la réaction de PETTENKOFFER. La valeur diffère, cependant, si le résidu repris et dilué est examiné au spectroscope ; les bandes caractéristiques des sels biliaires donnent une certitude beaucoup plus grande en faveur de la présence de ces substances.

En tout cas, ces modifications, outre leur imprécision, compliquent la recherche des choluries salines ; elles nécessitent une technique précise, rigoureuse, longue, et comme le dit M. BRULÉ, leur « complexité ne semble pas être rachetée par une suffisante sensibilité ».

La *méthode physique* semblait encore récemment avoir rallié tous les suffrages. De nouvelles recherches viennent de la remettre à l'ordre du jour, en lui faisant les objections que nous allons examiner.

La simplicité même de la *réaction de Hay* devait laisser des doutes sur sa valeur, et certains auteurs, CHAUFFARD et GOURAUD, qui l'ont préconisée en France, faisaient remarquer que certaines substances : alcool, chloroforme, éther, salicylates, phénol et pigments biliaires même modifiaient la tension superficielle des urines. La fermentation de l'urine l'empêchait d'être positive.

MM. BRULÉ et GARBAN, en 1914, ont repris toutes ces critiques. Dans son livre sur les ictères, en s'appuyant sur l'étude de la tension superficielle des urines de LYON-CAEN (71), BRULÉ rappelle que des substances normales de l'urine ne modifient que très peu la tension superficielle de cette dernière ; quant aux substances anormales, elles n'ont pas d'action plus marquée. Si l'expérimentation a montré peut-être le pouvoir dénivellant de l'alcool, du chloroforme, des salicylates, de l'iodure de potassium, des résines, elle n'a pas prouvé qu'après passage dans l'organisme ces substances conservaient les mêmes propriétés. Les premières : alcool, chloroforme, agissent sur le foie, et la chute de la fleur de soufre est un test de l'atteinte de la cellule hépatique. D'ailleurs, expérimentalement, en ajoutant du chloroforme à une urine, M. BRULÉ n'a jamais observé cette positivité de la réaction de Hay, pas plus qu'il ne l'a vue avec de l'iodure de potassium. Le pus, le sang, les pigments n'ont pas d'action sur la tension superficielle de l'urine. Seule subsiste l'objection relative à la présence de certains médicaments (santal, copahu, thérébentine), qui ont un fort pouvoir dénivellant et qui produisent une chute si abondante du soufre que BRULÉ et LANGEVIN n'en ont jamais vu de telle avec les urines les plus riches en sels biliaires.

Ces auteurs concluent donc que les causes d'erreur demeurent très rares et : « Si la réaction de Hay se montre souvent positive en dehors de tout ictère et dans des circonstances très variées, c'est que *souvent*

alors les sels biliaires existent dans l'urine » (1), et « ...tout en admettant que la réaction de Hay n'est qu'un « pis-aller », elle a malgré tout une « grande valeur pratique », elle permet, « en quelques secondes, et au lit même du malade, de déceler la présence des sels biliaires dans une urine, y fussent-ils à un dix millième ».

Bien plus, BRULÉ et GARBAN (18), tout récemment, ont contrôlé sa valeur en recherchant et par le Hay et par la technique de MEILLIÈRE, les sels biliaires dans les urines de 130 malades. A part quelques cas rares, où la réaction de Hay était en défaut, ce qui n'est pas surprenant, attendu que M. MEILLIÈRE concentre les sels biliaires, les résultats étaient absolument concordants.

« En recherchant ainsi les sels biliaires dans l'urine, à la fois par un procédé basé sur leurs propriétés chimiques et par un procédé basé sur leurs propriétés physiques, on obtient des résultats concordants. La réaction de MEILLIÈRE confirme la valeur de la réaction de Hay ; celle-ci reste beaucoup plus pratique, et la technique proposée par M. Meillière n'en permet guère l'usage quotidien. »

Les recherches de M. BRULÉ ont contribué, ainsi, à donner à la réaction de Hay une valeur réelle en sémiologie. Cette valeur est-elle méritée ; le procédé de Hay permet-il, à coup sûr, d'affirmer l'existence d'acides biliaires ?

Des travaux récents ont repris l'étude de la ten-

(1) BRULÉ. Recherches sur les Ictères, p. 19.

sion superficielle des urines, en s'appuyant sur la stalagmométrie. DOUMER (36), dans sa thèse, a essayé de fixer les lois de la variation de la tension superficielle. De ses expériences, méthodiquement conduites, il pense que, d'accord en cela avec BRULÉ, les sels minéraux ont un pouvoir abaissant nul ; l'urée, les sels d'ammonium (sauf dans les urines fermentées), les bases puriques, les phénols, l'albumine, le sucre sont sans action sur la tension superficielle d'une urine. Toutefois, les *peptones*, l'*acétone* et les *acides gras* des sujets acidotiques ont une action dénivellante ; il est d'ailleurs facile de déceler ces corps, et d'éliminer les causes d'erreurs. Malgré tout, cet auteur ne peut conclure à la présence exclusive de sels biliaires dans une urine dont la tension superficielle est basse ; car, « il existe en plus, dans le non-dosé
« urinaire, qui est fort important, de nombreuses
« substances tout à fait mal connues. Nous ne som-
« mes pas certains qu'elles soient toutes inactives, au
« point de vue qui nous occupe, et incapables d'agir
« de façon sensible sur la tension superficielle de
« l'eau, à de faibles concentrations.

« On a, tout au contraire, de sérieuses raisons de
« penser que certains de ces produits peuvent être
« incriminés, car on n'a pas fait la preuve d'une
« cholalurie physiologique ; cependant, la tension
« superficielle des urines normales est toujours infé-
« rieure à celle de l'eau et parfois notablement abais-
« sée. »

DOUMER montre, en outre, l'action du chlorure de sodium sur l'abaissement de la tension superficielle ;

elle doit être prise en considération dans la mesure de la tension. Partant de ces renseignements, il peut, en tenant compte du débit de la sécrétion rénale, mesurer la *quantité de substances abaissantes* éliminées dans un temps donné.

« La valeur de cette élimination ne peut pas être considérée, dit-il dans ses conclusions, comme celle de la cholalurie elle-même ; mais elle est susceptible, dans le cas de cholalurie, de renseigner sur son taux et de permettre de suivre son évolution. »

Il semble, ainsi, que la détermination de la cholalurie demeure très difficile et qu'il faille être très réservé dans l'appréciation de cette dernière. Des cholaluries peuvent être soupçonnées à tort, si l'on n'a pas soin de tenir compte de cette réserve.

MM. GILBERT, CHABROL et BÉNARD (48) ont cherché à préciser jusqu'à quel point un abaissement de la tension superficielle permettait d'affirmer la présence de sels biliaires dans l'urine. De 300 examens stalagmométriques, ils pensent qu'un abaissement « *au voisinage de 850 constitue une très sérieuse présomption en faveur de la cholurie saline* », car 90 % des malades qui avaient une tension inférieure à ce chiffre étaient des hépatiques ; malgré tout, disent-ils, c'est encore une « *tension de présomption et non de certitude* » ; au-dessus de 850, c'est-à-dire de 850 à 900, 60 % de leurs malades avaient des tares hépatiques ; de 900 à 1.000, 30 % seulement des observations indiquaient une lésion du foie.

On se doute ainsi de la prudence qu'il est nécessaire de garder, quand on parle de cholalurie apprê-

ciée par les variations de la tension superficielle. L'expérience suivante, rapportée par MM. CHABROL et BÉNARD, est également probante. Deux échantillons d'urine sont examinés : l'un a une tension de 700, l'autre une tension de 860. Dans le premier (tension : 700), la réaction de Hay est extrêmement positive ; dans le second, elle est indécise et douteuse. La réaction de Meillière, par contre, est très positive dans le second échantillon (tension : 860), alors que dans le premier, elle est incertaine (tension : 700) ; en effet, dans l'échantillon II, les auteurs avaient ajouté 0 gr. 10 de glycocholate de soude. On pouvait, a priori, en se basant sur la réaction de Hay, penser qu'il existait plus de sels biliaires dans l'urine à 700 que dans l'urine à 860, ce qui est évidemment faux. « Cet exemple démontre simplement, écrivent CHABROL et BÉNARD, qu'aux côtés de sels biliaires, il faut faire une large place à d'autres substances dénivellantes. »

Enfin, tout récemment, deux auteurs italiens, SABATINI et BRUNI, ont examiné plusieurs espèces d'urine, avec des échantillons de fleur de soufre différents ; les résultats obtenus sont contradictoires. Sur 36 cas d'ictère, avec la fleur de soufre II, ils obtiennent 4 ictères dissociés ; avec les soufres III et IV, ils en ont 27. Suivant donc la nature de la fleur de soufre, ils trouvent, dans l'appréciation de la cholalurie, un écart qui paraît vraiment extraordinaire et permet de douter de la valeur du procédé de Hay.

De toute cette discussion, nous pouvons conclure que, de nos jours, la recherche des acides biliaires est très délicate, que les réactions proposées sont

encore imparfaites et que, comme disait GRIMBERT (55) en 1914, « un procédé pratique, sûr, pour la recherche des acides biliaires est encore à trouver ».

La réaction de Hay, simple et facile, comparative-ment à la stalagmométrie, donne d'utiles renseignements, mais, « il faut, quand nous la recherchons, la rechercher à travers notre esprit critique et rester un peu sceptiques sur les résultats qu'elle peut fournir » (1).

Quant aux autres méthodes de diagnostic, elles ont peu prêté à discussion ; leur technique, assez compliquée, ne permet guère leur emploi que dans des laboratoires et qu'entre les mains d'observateurs expérimentés. Nous n'entrerons donc pas dans leur discussion ; nous nous contenterons de signaler cependant l'intérêt de l'épreuve des hémococonies, qui, entre les mains de MM. LEMIERRE et BRULÉ, a pris une importance que nous voulons noter. A l'étranger, cependant, elle est critiquée ; ses défauts de technique amenant une rupture de leucocytes, dont les granulations pourraient être prises à tort pour des hémococonies. Malgré tout, il a part à cette réserve, nous croyons, et FEINSTEIN en donne de nouvelles preuves, qu'elle rend d'assez bons services dans l'étude de l'ictère dissocié.

(1) Noël FIESSINGER. Exploration fonctionnelle du foie, in *Démonstrations cliniques et thérapeutiques sur les Actualités médicales*. Chaluine, Rueil, 1924.

CHAPITRE IV

Valeur des rétentions biliaires dissociées

Il y a seulement une vingtaine d'années, la constatation des symptômes d'ictère impliquait, fatalement, l'existence d'un obstacle au cours de la bile, obstacle qui se trouvait au niveau des voies d'excrétion (calcul, néoplasme, cholédocite, angiocholite). Les idées actuelles sont différentes, puisqu'à côté de l'ictère par obstruction, nous savons qu'existent des variétés de jaunisse qui relèvent d'un autre mécanisme (hépatite, maladies des globules rouges). Cette évolution s'est produite en partie grâce à l'étude des rétentions dissociées qu'aucune théorie antérieure ne pouvait expliquer, puisque, suivant elles, la rétention aurait dû être totale, porter à la fois sur les pigments et les sels.

L'ictère dissocié, en effet, est un ictère d'un type particulier. C'est une rétention des éléments constitutifs de la bile, qui porte uniquement sur l'un d'eux, alors que le second ne voit aucune modification appa-

raître dans son cycle d'excrétion. Rétention pigmentaire dans un cas, rétention saline dans l'autre. Cliniquement, ils sont caractérisés par la présence dans l'urine de l'un d'entre eux, sans qu'aucune réaction ne puisse déceler l'autre ; parallèlement, apparaissent les symptômes de rétention propres à chacun (coloration des téguments, décoloration des feces, sans prurit, ni bradycardie. Prurit et bradycardie sans jaunisse, ni décoloration des matières, épreuve des hémocories positives, etc...).

L'existence de pigments sans sels biliaires, dans l'urine, indique une rétention dissociée au profit des pigments.

La constatation d'acides biliaires sans pigments serait en faveur d'une dissociation au profit des sels.

Ainsi énoncée, cette définition n'est pas rigoureuse, car si la bilirubinurie, isolée, peut accuser une rétention dissociée pigmentaire, la cholalurie sans pigments biliaires ne l'affirme pas fatalement. Les pigments sont susceptibles, en effet, de subir des modifications dans l'organisme et d'apparaître transformés dans l'urine. Pour qu'il y ait vraiment rétention dissociée, il faut, suivant M. BRULÉ, qu'à l'absence de pigments s'ajoute une absence d'urobiline ; en un mot, qu'il y ait cholurie saline isolée. Dérivée de la bilirubine, l'urobiline, pigment dégradé, transformé, tient la place de cette substance, et l'on ne peut évoquer alors la rétention dissociée.

Aussi, de l'avis de M. BRULÉ, il faut admettre qu'urologiquement : *La rétention biliaire dissociée est caractérisée par la présence dans l'urine soit de pig-*

ments biliaires sans sels (ictère dissocié pigmentaire), soit de sels biliaires sans pigments, ni urobiline (ictère dissocié au profit des sels).

Ce n'est que dans ces cas, et dans ces cas seulement, qu'en se basant sur les symptômes urinaires, on peut parler de rétention biliaire dissociée ; la présence de sels et d'urobiline rentrant dans la catégorie que M. BRULÉ a dénommée *rétentions biliaires latentes*.

La découverte des ictères dissociés portait à la théorie mécanique de l'ictère une atteinte assez sérieuse. Déjà fortement ébranlée par les recherches d'Abrami sur l'ictère infectieux, elle était incapable de trouver une explication à ce nouveau syndrome clinique. Les observations de l'époque relataient l'absence d'obstruction du cholédoque, l'anatomie pathologique constatait l'intégrité des voies biliaires. Il n'y avait pas de néoplasme du pancréas ou d'ampoule de Vater ; l'angiocholite était inexistante ; bref, aucun obstacle n'entravait le cours de la bile. La dislocation de la travée hépatique, elle-même, soutenue par HANOT, pour expliquer certains ictères, était aussi déficiente : la rétention aurait dû être totale, et non dissociée, puisque cette dislocation agissait comme barrage à l'excrétion de la bile. Si les voies biliaires étaient intactes, le parenchyme hépatique, par contre, présentait des lésions ; les premières observations avaient trait à l'apparition du nouveau syndrome pendant l'évolution des cirrhosés ou bien encore, dans la convalescence d'ictère catarrhal. On incrimina le foie. Mais par quel mécanisme ?

Noël FIESSINGER, frappé par la présence au milieu des cellules hépatiques en dégénérescence de « dilata-tions ampullaires des canalicules biliaires intercel-lulaires », pensait qu'à un moment donné les canali-cules biliaires dilatés peuvent se mettre en contact avec les espaces sous-endothéliaux des vaisseaux san-guins et laisser passer la bile dans le torrent circula-toire.

STALDEMANN invoquait la trop grande richesse de la bile en pigments biliaires, qui devenant trop vis-queuse obturerait les canalicules biliaires.

Ces théories ne pouvaient qu'expliquer l'ictère total; la rétention dissociée restait mystérieuse.

GÉRAUDEL attribue à la cellule hépatique un rôle important ; pour lui, « il existerait, dit M. BRULÉ, dans le lobule hépatique, *deux parties physiologiquement distinctes*: la zone forte fabriquerait des pigments bi-liaires qu'elle rejetterait par sa face sanguine dans le milieu sanguin ; la deuxième zone, zone sus-hépatique, reprendrait au sang ces pigments pour les évacuer dans les voies biliaires. Toute atteinte du foie pour-rait supprimer le deuxième temps de ce mécanisme et le fonctionnement de la zone sus-hépatique, la cho-lémie, qui, normalement, reste intra-hépatique et lo-cale, deviendrait générale et l'ictère serait constitué ».

Toutefois, M. BRULÉ prouve que ces théories sont in-suffisantes. La rétention isolée de l'un des éléments de la bile implique autre chose qu'une lésion des voies d'excrétion, elle demande l'intervention d'un proces-sus actif, vraiment glandulaire, capable de choisir et « seule, dit-il, la cellule hépatique est capable d'opérer

une sélection parmi les éléments constitutifs de la bile ». Il est ainsi conduit à émettre son hypothèse très séduisante du mécanisme des rétentions biliaires. *La cellule hépatique*, lésée dans l'ictère, *peut être comparée à la cellule rénale* ; elle excréterait d'une part les pigments biliaires, d'autre part les sels biliaires, comme agit le rein pour l'urine et les chlorures. Et, de même qu'on voit une anurie lithiasique, une anurie par compression cancéreuse ; de même on voit une rétention lithiasique, une rétention par compression cancéreuse (néoplasme du pancréas), indépendante de la cellule hépatique comme la première l'est de la cellule rénale. Poussant la comparaison, on peut penser que l'ictère dissocié est assimilable aux rétentions rénales, et que les rétentions isolées de pigments ou de sels sont analogues aux rétentions chlorurées et rétentions azotées des néphrites.

Une telle théorie ne peut être admise que si, contrairement aux données physiologiques, pigments et sels biliaires ne sont pas élaborés par le foie. Il semble indispensable que, semblable à l'urée et au chlorure de sodium, ces éléments arrivent *préformés* à la cellule hépatique dont la fonction serait non pas sécrétrice, mais *excrétrice* ; ce qui, pour M. BRULÉ, est fort possible.

Nos données physiologiques sur la fonction biliaire du foie ne sont pas aussi intangibles qu'on pourrait le croire. Bien des inconnues subsistent ; bien des faits qui, jusqu'ici, semblaient incontestables et s'érigeaient en dogme, sont sujets à caution. Et, M. BRULÉ, dans l'ouvrage que nous citons souvent dans ce travail, re-

prend le problème de la formation des pigments et des sels biliaires, en examinant successivement les hypothèses émises, et les diverses expériences de physiologie sur lesquelles elles se fondaient.

Tout d'abord, rien d'impossible à l'existence d'une *biligénie extra-hépatique*.

Des travaux anciens permettaient de la soupçonner : WIRCHOW, LANGHANS, QUINCKE, ne trouvent-ils pas de la bilirubine dans les épanchements sanguins sous-cutanés ? .

SABRAZÈS, MURATET, BARD, MILIAN, et surtout FROIN, n'ont-ils pas montré l'apparition de pigments biliaires dans les épanchements sanguins en voie de résorption ?

WIDAL et JOLTRAIN, GUILLAIN et LAROCHE, n'apportent-ils pas la preuve de l'existence de bilirubine dans les liquides d'hémorragies méningées et cérébrales ?

Enfin, depuis 1907, après l'étude des ictères hémolytiques, on pouvait se demander si « pigments et sels biliaires ne pouvaient se former qu'au niveau même de la cellule hépatique. »

D'autre part, les fameuses expériences de NAUNYN et MINKOWSKY ne sont pas exemptes d'erreur. En utilisant l'hydrogène arsenié, ces auteurs se servent d'un poison brutal, beaucoup plus nocif pour le globule rouge que pour le foie ; et qui produit surtout un *ictère hémolytique*. Le fait, d'autre part, de provoquer une *hémoglobinurie* chez les oies intoxiquées et privées antérieurement de leur foie, ne prouve pas qu'en l'absence du foie, l'hémoglobine n'a pu être transformée en bilirubine. Les travaux de LESNÉ et RAVAUT

semblent affirmer qu'entre *hémoglobinurie* et *bilirubinurie*, il n'y a qu'une question de dose, de seuil. Dans les expériences de NAUNYN, l'intoxication massive faisait atteindre rapidement le seuil de l'hémoglobine, libérée en excès, seuil plus élevé que celui de la bilirubine.

Par ailleurs, entre les mains de MAC NÉE, ces expérimentations sont moins probantes, puisque sur 5 cas d'ablation du foie chez l'oie, il ne trouve que 2 fois des pigments dans l'urine, 2 fois ces derniers sont absents, le dernier cas la réaction est douteuse. MAC NÉE pense qu'étant donné l'abondance des cellules de Kupffer chez l'oiseau, l'ablation du foie peut être considérée comme une hépatito-splénectomie chez les mammifères.

Des études histologiques toutes récentes, en Allemagne et en Autriche, et citées dans la Revue générale que consacre MM. BRULÉ et GARBAN (19) à « l'origine de la bilirubine » (*Gazette des Hôpitaux*, 24 janvier 1925), insistent sur l'importance de ces *cellules de Kupffer*, analogues aux cellules endothéliales de la rate. Ces deux éléments forment un *système réticulo-endothélial* qui, pour HYMAN VAN DEN BERGH, transformerait l'hémoglobine en une variété particulière de bilirubine. EPPINGER est également de cet avis. Enfin, pour FLORENTIN (44), la pigmentogénèse s'effectuerait dans le *cytoplasma des cellules migratrices et fixes* (cellules de Kupffer, cellules pigmentées de la pulpe splénique) ; dans les *vaisseaux sanguins* de la rate ou du foie. — « *La cellule hépatique excrète le pigment*. Ce dernier, lorsqu'il est à l'état de granulations,

est capté par la cellule de Kupffer (qui a pu l'élaborer) tout comme une matière colorante inerte (grains de bleu de méthylène, d'encre de Chine). Le pigment *ultramicroscopique* semble traverser les cytoplasmes par un simple phénomène osmotique.

Le pigment capté par la cellule de Kupffer est désagrégé par elle, il traverse alors le cytoplasme de la cellule hépatique.

Un autre phénomène se surajoute à ce simple passage du pigment biliverdique dans la cellule hépatique, la *réduction du pigment biliaire* ; cette réduction aboutit à une décoloration. Le pigment biliaire est excrété sous forme de bilirubine très peu colorée. Il n'apparaît coloré que dans les canaux excréteurs du foie et de la vésicule. »

A l'état pathologique, la pigmentogénèse se fait dans tout l'organisme. « La cellule hépatique excrète le pigment suivant le mécanisme précédemment décrit, mais ses propriétés réductrices et solubilisantes sont modifiées ; il en résulte une *imperméabilité* relative qui se traduit par le syndrome ictérique. »

Enfin, MM. BRULÉ et GARBAN citent toute une série de recherches récentes et qui semblent confirmer leur théorie.

JONES et JONES constatent l'apparition de bilirubine dans la circulation isolée par la ligature d'un membre chez un malade atteint d'hémoglobinurie paroxysmique.

WHIPPLE et HOOPER avaient essayé d'isoler fonctionnellement le foie, par suppression de sa circulation ; « l'hémoglobine injectée dans la circulation continuait

à être rapidement transformée en bilirubine ». Ces expériences ont été pourtant contestées par RICE, qui les reproduisant, n'obtient pas le même résultat.

Les magnifiques études de FRANCK, C. MANN et MAGATH sur l'extirpation du foie chez le chien, semblent apporter une contribution importante à ce problème.

Chez les chiens hépatectomisés, le pigment biliaire apparaît dans le sang et dans les urines. Les auteurs admettent que « la bilirubine est formée à un taux presque constant, sans l'intervention du foie, ni de la rate, ni d'aucun autre ictère abdominal. Il semble que le foie n'est pas indispensable à la formation de la bilirubine, et peut-être, doit-on le considérer seulement comme un organe d'excrétion, du moins en ce qui concerne la bilirubine ».

Toutes ces preuves paraissent donc confirmer l'hypothèse de M. BRULÉ ; et la bilirubine peut fort bien n'être pas formée par la cellule hépatique qui se contenterait de l'excréter comme le rein excrète l'urée.

Mais en est-il de même pour *les sels biliaires* ?

M. BRULÉ pense que rien ne permet de l'affirmer ; comme les précédentes, les expériences antérieures de NAUNYN et MINKOWSKY prêtent à la discussion. Les acides biliaires ont une origine encore obscure ; peut-être dérivent-ils de la cholestérine ? GRIGAUT, en effet, a insisté sur la parenté chimique des noyaux de la cholestérine, et des acides glycocholique et taurocholique, et d'autre part sur la faible teneur de la bile en cholestérine, qui est bien inférieure à celle du plasma.

« Il est donc possible, dit M. BRULÉ, d'admettre que

sels et pigments biliaires arrivent *préformés* à la cellule hépatique, après avoir pris naissance aux dépens des éléments du sang soit dans les vaisseaux, soit dans divers tissus. »

La fonction biliaire du foie serait comparable à la fonction rénale dans l'élimination des chlorures et de l'urée.

Le mécanisme de la rétention biliaire dissociée est donc très simple, suivant cette théorie, de même qu'il existe des néphrites chroniques azotémiques, et néphrites chlorurémiques ; de même, il y a des rétentions pigmentaires et des rétentions salines.

Et l'on comprend facilement tout l'intérêt qui se rattache à l'étude de l'ictère dissocié. Il serait, en clinique, un signe d'insuffisance hépatique ; l'analyse des urines nous montre, dès lors, l'état du foie.

La dissociation de la rétention biliaire ne devient pas une simple curiosité clinique ; « elle permet, quand on la décèle, d'affirmer que la rétention biliaire est liée à une maladie du parenchyme hépatique et cela dans nombre de cas où l'on croyait autrefois être en présence d'une maladie des voies biliaires ». Elle permet également de songer à la lésion hépatique lorsqu'au cours d'affections générales on la reconnaît en clinique ; on la voit survenir dans la pneumonie, l'appendicite, après l'anesthésie au chloroforme ; témoin du retentissement sur le foie de l'intoxication microbienne ou chimique. Elle contribue à élucider un diagnostic, et, à côté de la valeur physiopathologique, elle acquiert une valeur séméiologique.

« Minime, écrit FAUGERON (37), la lésion parenchy-

« mateuse peut sans doute ne se traduire que par des
« rétentions transitoires et dissociées de la bile, que
« nous montre l'expérimentation et qui souvent doi-
« vent être méconnues en clinique. Plus intense,
« l'agression cellulaire aboutit à toutes les variétés
« des ictères infectieux où les signes cliniques habi-
« tuels (hypoazoturie, glycosurie alimentaire, glaucu-
« rie intermittente) peuvent déjà être retrouvés. Au
« dernier terme, de la gravité, enfin, l'infection hé-
« patique aboutit à l'ictère grave où la lésion hépa-
« tique devient anatomiquement évidente. »

Des preuves assez nombreuses sont ainsi apportées à la conception développée par M. BRULÉ ; si elles fournissent des présomptions, elles n'entraînent pas la certitude. Trop d'éléments restent encore mystérieux pour qu'on puisse affirmer la réalité de cette hypothèse ; rien d'étonnant donc à ce qu'on découvre des objections, et à ce qu'une critique sérieuse en soit faite.

MM. CHABROL et BÉNARD ne peuvent admettre sans discussion la théorie de la bilirubigénèse extra-hépatique. Sans nier toutefois son existence, ils pensent que la cellule hépatique joue un rôle dans la transformation de l'hémoglobine en bilirubine. Ils examinent le sérum de 14 chiens splénectomisés. « porteurs de fistules cholédociennes temporaires, associées à la ligature du canal cystique » ; à ces animaux, ils injectent de l'hémoglobine ; recueillant le sérum au moment où l'hyperbiligénie atteint son maximum, ils recherchent la bilirubine dans le sérum. Aucun des procédés employés par eux, ne leur permet de le déceler ; dans ce

cas, il est logique de penser que c'est au niveau du foie qu'ont pris naissance les pigments biliaires. « Ni
« l'existence des phénomènes de biligénie locale, ni
« le caractère dissocié de la cholémie au cours des
« ictères hémolytiques ne nous paraissent constituer
« des arguments suffisants pour faire rejeter l'inter-
« vention du foie dans l'élaboration de la bilirubine.
« La théorie hépatogène est encore plausible, à côté
« de la théorie hématique » (24).

L'origine des sels biliaires, le lieu de leur formation nous sont encore méconnus. Après avoir rappelé les expériences de WHIPPLE et HOOPER (chiens avec fistule d'Eck excréant moins d'acides biliaires que normalement), celles de ANTHEN, KALLMEYER et SCHMIDT, KLEIN et HOFFMANN (Le glycogène et du sang défibriné placés à 37° avec tissu hépatique donneraient naissance à des acides biliaires) qui plaident en faveur de la théorie hépatogène, CHABROL constate que « le problème de la biligénie saline est d'une solution plus ardue encore que celui de la biligénie pigmentaire ».

Mais leur travail sur « *Les Ictères* », CHABROL et BÉNARD rapportent le résultat de leurs études de la cholémie saline; la recherche des acides biliaires dans le sérum est des plus délicates, on ne peut pas les déceler quand leur taux est inférieur à 0,10 ctg. par litre; ces matériaux sont d'autre part très diffusibles, beaucoup plus que les pigments; et il y a beaucoup de raison de croire que leur *seuil d'élimination rénale est de beaucoup inférieur à celui de la bilirubine*.

Ces constatations leur donnent plusieurs arguments contre la conception de M. BRULÉ.

C'est une erreur de croire que l'ictère dissocié soit compris entre ces deux pôles : « *l'émonctoire hépatique*, qui laisse filtrer électivement les pigments ou les sels, et le *bocal d'urines* qui permet de juger à distance de la perméabilité de cet émonctoire ». D'autres facteurs interviennent :

Un *facteur rénal*. Les seuils de perméabilité des pigments et des sels sont différents. Il faut une concentration de 1 gr. pour 3000 cc. de bilirubine dans le sang pour que cette substance passe dans l'urine (GILBERT et HERRSCHER). Les sels, beaucoup plus diffusibles, semblent avoir un seuil beaucoup moins élevé. Les courbes d'élimination de ces deux éléments ne peuvent pas être superposées.

Un *facteur tissulaire* mal connu, mais qui existe, si l'on retient les périodes de débâcles d'urée et de chlorures dans le cours des maladies aiguës. Ce facteur peut logiquement exister et intervenir dans l'élimination des sels.

Un *facteur biligénique*. « Biligénie locale, biligénie pigmentaire : la conception de M. BRULÉ postule que ces deux termes restent dans le même rapport qu'à l'état physiologique durant le cours d'un même ictère par rétention. Elle pose en principe que c'est seulement la rétention hépatique qui est dissociée. Qui nous dit au contraire que ce n'est pas dans la *biligénie* que réside la dissociation ? »

En effet, pour CHABROL, il n'y a pas de rétentions dissociées, mais des *biligénies dissociées*. La rétention

dissociée pigmentaire ne traduit qu'un *épuisement de l'organisme en substances cholalogènes*; les sels biliaires sont en effet en petite quantité; suivant la loi de Schiff, les acides biliaires déversés dans l'intestin sont repris par la circulation et ramenés au foie, décrivant un véritable cycle entéro-hépatique. L'obstacle au déversement de la bile dans l'intestin provoque l'élimination des sels par l'urine; et, il arrive un moment où toutes les réserves de sels épuisées, le malade n'urine plus d'acides biliaires, puisqu'il n'en a plus; les pigments seuls passent, leurs réserves étant considérables du fait de la masse sanguine, et l'ictère dissocié est réalisé.

A l'appui de cette conception préchent diverses constatations. Tout d'abord les résultats de 70 tubages duodénaux montrent à CHABROL, BÉNARD et GAMBILLARD (28) que dans l'ictère catarrhal, la teneur de la bile en sels est : 1° toujours inférieure à la normale; 2° constamment au-dessous du rapport qui existe entre les acides et les pigments. — « *Dans l'ictère dissocié pigmentaire du type catarrhal, le duodénum renferme une proportion de sels biliaires TRÈS INFÉRIEURE au chiffre physiologique.* » — Ceci s'explique facilement; et reconnaît pour cause 2 facteurs d'une part une destruction sanguine exagérée (ictère hémolytique), d'autre part une application de la loi de Schiff lorsqu'on se trouve en présence d'un ictère par rétention.

DOUMER (36), en pratiquant l'épreuve de la *cholangurie provoquée*, confirme aussi cette théorie.

Si, à un individu normal, on fait ingérer 1 gr. 50 de

glycocholate de soude, on ne constate pas d'abaissement de la tension superficielle des urines.

Ce fait prouve donc que, normalement, le foie retire de la circulation les acides biliaires, et ne les laisse pas passer dans l'urine.

Si, chez des ictériques, on pratique la même épreuve, on trouve immédiatement une chute de la tension superficielle des urines. Le foie a été incapable de fixer les sels ingérés et les a laissé passer dans l'organisme.

En recherchant, dans les cas d'ictère dissocié, au profit des pigments, l'épreuve de la cholalurie, on s'aperçoit que, après l'ingestion de glycocholate, la réaction de Hay est positive, la tension superficielle est abaissée, et que le sujet qui n'urinait que des pigments, urine, à présent, pigments et sels. — Le foie de ce malade a réagi comme le foie atteint d'ictère catarrhal.

Le trouble d'élimination des sels n'était qu'un trouble de réserve, et, dans ce cas, il est permis de songer que l'organisme avait épuisé son acide cholalique.

Telles sont les critiques adressées à l'ictère dissocié au profit des pigments biliaires.

Quant à la seconde variété, rétention dissociée au profit des sels, « les techniques actuelles se prêtent
« mal à démontrer son existence. Il est cependant lé-
« gitime de penser qu'au début des rétentions hé-
« patiques ou cholédociennes, la cholurie saline se
« manifeste avant la cholurie pigmentaire; la grande
« diffusibilité des sels biliaires le laisse entrevoir,
« sans qu'il soit nécessaire d'invoquer une perméabi-

« lité élective de la recherche du foie vis-à-vis du
« foie. »

Et, plus loin, M. CHABROL écrit : « L'ictère dissocié
« n'a donc point la valeur qu'on a voulu lui accorder
« en séméiologie hépatique. *Il ne saurait être consi-*
« *déré comme le témoin d'une rétention dissociée*
« *dont la cellule hépatique est le seul facteur respon-*
« *sable.* »

Citant un exemple clinique, il pose cette question :
« ... Un malade est atteint d'ictère chronique par ré-
« tention, avec décoloration plus ou moins complète
« des matières; la réaction de Hay paraît douteuse ou
« négative dans les urines; l'ictère est dissocié au
« profit des pigments. Sommes-nous en droit, au nom
« de la dissociation, d'éliminer l'hypothèse d'une obs-
« truction cholédocienne et de faire rejeter l'inter-
« vention du chirurgien ? Sommes-nous en droit d'af-
« firmer qu'il s'agit d'une hépatite, sous le prétexte
« que : l'ictère dissocié ne peut trouver son interpré-
« tation que dans une imperméabilité dissociée de
« la cellule du foie ? Personne, nous en sommes con-
« vaincus, ne voudrait prendre une semblable respon-
« sabilité. »

Nous avons, dans ce chapitre, exposé les deux con-
ceptions de la rétention biliaire dissociée, nous avons
indiqué quelle était, suivant ces théories, la valeur
que l'on pouvait attendre de sa connaissance. Exa-
minons, à présent, les cas cliniques qu'il nous a été
possible d'observer, et dans lesquels, avec des techni-
ques simples, nous avons trouvé une rétention disso-
ciée.

CHAPITRE V

Observations

Nous publions une série d'observations de malades qui ont été en traitement, dans le service de M. le Docteur BOUCHUT. Ces malades ont été suivis, journellement, au point de vue clinique. Les recherches ont été pratiquées soit dans le service même, soit à la Pharmacie de l'hôpital St-Pothin. Nous n'avons employé comme techniques que celles qu'il est possible d'utiliser dans un service de médecine générale, qui ne possède *pas de laboratoire de chimie biologique*, c'est dire que nous nous sommes contentés de réactions simples et faciles à pratiquer presque au lit du malade. Nous nous sommes servis, pour déceler les pigments de la *réaction de Grimberty*, pour l'urobiline, du *réactif de Florence* au début, dans quelques cas, mais surtout du *procédé à l'acétate de zinc*, pour les sels, de la *réaction de Hay*; quelquefois de la technique de Pettenkoffer modifiée par Deniges ; enfin, nous avons pratiqué plusieurs épreuves des hémococonies.

En entreprenant ces recherches, nous avons simplement eu pour but de noter la fréquence des rétentions dissociées, et de nous rendre compte, si, avec les méthodes simples en notre pouvoir, nous pouvions tirer un enseignement soit pour le diagnostic, soit pour le pronostic.

Nous classons nos observations en deux groupes :

1° celles avec autopsie ;

2° celles sans autopsie ;

et, dans chaque groupe, nous étudions les deux sortes de dissociation.

A. — OBSERVATIONS AVEC CONTROLE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

I. — Rétentions biliaires dissociées au profit des pigments

OBSERVATION I

(in *Lyon Médical*, 20 janvier 1920. BOUCHUT et LAMY. Les rétentions biliaires dissociées.)

Cirrhose hypertrophique avec ascite légère. — Rétention biliaire dissociée pigmentaire. — Autopsie confirmative.

S., Honorine, 47 ans. Entre à l'Hôtel-Dieu, salle Sainte-Marie, dans le service du docteur Devic, le 24 avril 1919. Exerçait la profession de cuisinière avant la guerre, ouvrière d'usine depuis lors.

On note dans les antécédents héréditaires : 3 sœurs mortes en bas âge, 3 frères vivants et bien portants. Personnellement, bonne santé habituelle. Mariée, a eu un seul enfant, bien portant ; pas de fausses couches. Ethylisme notable.

Depuis le mois de septembre 1918, elle souffre de troubles digestifs vagues et inconstants, ses forces ont diminué et elle n'accomplit qu'avec peine son travail. En janvier 1919, elle a dû cesser ses occupations, parce que l'asthénie augmentait et que les troubles digestifs devenaient plus marqués ; ils consistaient en vomissements bilieux le matin au réveil, en digestions difficiles accompagnées de ballonnement, de tension à l'épigastre. Quelquefois, vomissements partiellement alimentaires et peu abondants survenant après le repas. Jamais de douleurs gastriques ou abdominales vives.

Il y a 3 semaines seulement, la malade a remarqué qu'elle devenait jaune. D'abord atténué, l'ictère s'est foncé peu à peu, tout en subissant des variations légères.

A l'entrée : on constate une teinte ictérique d'intensité moyenne, étendue à tout le tégument et aux muqueuses.

Pas de prurit, ni de bradycardie.

Le *foie* est gros et peut-être aussi abaissé. On en sent le bord inférieur dur, régulier dans le voisinage de la ligne ombilicale. La palpation de la région vésiculaire ne décèle rien d'anormal. Matité splénique élargie. On perçoit aisément le pôle inférieur de la rate au cours des grandes inspirations.

Cœur : Pointe dans le V^e espace. Bruits normaux réguliers. Pouls oscille entre 90 et 100.

Poumons : Respiration et sonorité normales.

Système nerveux : Cauchemars fréquents. Tremblement des doigts. Les réflexes rotuliens sont difficiles à mettre en évidence, mais ils existent. Les pupilles réagissent à peine à la lumière, tout au plus peut-on parler d'ébauche de réaction.

10 *mai* 1919 : Depuis 5 ou 6 jours, œdème des pieds et des jambes qui augmente progressivement. L'ictère se fonce de plus en plus. La malade ne maigrit pas, ne se cachectise pas. Elle se plaint seulement de fatigue générale, d'anorexie. Pas d'hémorragie, pas de vomissements.

14 *mai* 1919 : Les signes physiques sont les mêmes, mais la malade devient apathique, somnolente. Ventre un peu ballonné, ascite probable, malgré une ponction négative.

16 *mai* : La malade est morte dans un coma progressif.

Examen des urines : Urines toujours très foncées. Voici les résultats des examens pratiqués un très grand nombre de fois et qui furent invariables :

Réaction de Gmelin (pigments biliaires) : positive.

Réaction de Pettenkoffer (sels biliaires) : négative.

Réaction de Hay (sels biliaires) : négative.

Examen des selles : Depuis l'entrée jusqu'à la mort, elles ont été entièrement décolorées, franchement mastic, un peu sèches, non graisseuses.

AUTOPSIE : Un litre environ de liquide ascitique dans le péritoine. Conservation du panicle adipeux cellulaire et de la surcharge graisseuse péritonéale. Un peu de liquide dans la plèvre gauche. Quelques adhérences pleurales très proches du sommet et de la face postérieure à droite et à gauche, et au niveau du cul-de-sac costo-diaphragmatique gauche.

Poumon droit : 520 gr. Bord antérieur un peu emphysématique. Petit nodule de broncho-pneumonie à la base.

Poumon gauche : 480 gr. Adhérences lâches au niveau de la scissure. Presque tout le lobe inférieur est le siège d'une ancienne pleurésie caractérisée par un épaississement de la plèvre viscérale avec un peu d'atélectasie. Petit nodule de broncho-pneumonie à la base.

Aorte : souple. On constate seulement la présence de trois petites plaques fibroïdes situées l'une au niveau de la sous-clavière gauche, les deux autres sur l'aorte descendante.

Cœur : 270 gr. Aucune altération vasculaire. Le myocarde paraît normal.

Tube digestif : Rien à noter sur le tractus gastro-intestinal.

Rate : 220 gr. Parenchyme rouge vineux, plutôt mou. La rate n'est pas très hypertrophiée, contrairement à ce qu'avait laissé prévoir la palpation.

Foie : 2 kilos. Présente en surface quelques dépressions, notamment au niveau de la face inférieure du lobe gauche qui rappelle vaguement le foie capitonné. En fait, il s'agit de bandes de sclérose superficielle, surtout capsulaire, pénétrant à peine dans le parenchyme hépatique.

Sur les coupes, aspect typique de cirrhose annulaire, avec pigmentation jaune verdâtre du lobule hépatique.

Vésicule normale, non dilatée. Voies biliaires entièrement

perméables ; ouvertes sur toute leur longueur, elles ne présentent rien d'anormal.

Reins : 170 et 160 gr. On les décapsule assez facilement, mais en entraînant un peu de parenchyme. Pas de diminution de la substance corticale. Pas d'infarctus.

Rien à noter à propos de l'utérus, des annexes, du corps thyroïde et des surrénales.

Examen histologique du foie : Cirrhose intense du type annulaire. En maints endroits, la sclérose plus diffuse pénètre jusqu'au centre des lobules. Surcharge graisseuse notable. Les cellules hépatiques sont fortement chargées en pigments biliaires : leur protoplasma est granuleux, les noyaux ne sont pas colorés.

OBSERVATION II

Ethylisme. Cirrhose atrophique avec ascite. Ictère et insuffisance hépatique. Rétention dissociée, à l'entrée, totale ultérieurement.

B... Emile, 42 ans, représentant de commerce, entre, le 24 octobre 1923, dans le service de M. le Docteur Bouchut. (Le malade était venu deux mois auparavant à la consultation pour un léger ictère; on avait trouvé des signes de cirrhose au début.)

Père mort d'angine de poitrine. Mère décédée des suites d'hémorragie nasale.

On retient deux points des antécédents du malade :

1° L'existence d'une ulcération génitale traitée, il y a treize ans, à l'Antiquaille, par des injections intraveineuses. Cette ulcération n'aurait duré que trois jours et n'aurait pas récidivé.

2° L'apparition brusque, il y a douze ans, d'une paralysie faciale gauche persistant quinze jours à trois semaines et qui, actuellement, n'est pas complètement disparue : la bouche dessine un point d'exclamation, quand le malade parle, l'œil présente des clignements associés avec les autres mouvements de la face,

Ethylisme professionnel assez marqué.

Les premiers signes de la maladie actuelle remontent à trois mois et demi. Après une période d'inappétence et d'amaigrissement léger, apparaît un ictère foncé, avec augmentation de volume de l'abdomen et œdème des jambes. Ce cortège clinique cède en grande partie au repos, et quand, il y a deux mois, le malade vient à la consultation, on ne constate qu'un léger ictère et les signes de cirrhose au début.

Il y a dix jours, malgré le régime suivi, l'ictère réapparaît, aussi foncé que la première fois ; le ventre augmente de volume et en deux à trois jours atteint les dimensions qu'il a actuellement ; cependant, alors qu'auparavant il avait eu de violentes douleurs dans la région hépatique, cette fois, il ne souffre absolument pas. Il y a quelques jours, épistaxis abondante de la narine droite. Amaigrissement de 14 kilos, aux dires du malade, anorexie marquée. Les urines ont diminué d'abondance, mais sont redevenues normales après ingestion de diurétiques.

A l'entrée : Malade très ictérique, aux conjonctives et muqueuse sublinguale jaune franc. Les téguments sont uniformément jaunes.

L'abdomen est très volumineux, présente une ascite abondante. La peau est sillonnée de vergetures nombreuses, on voit une circulation complémentaire et de petites taches purpuriques sur la région épigastrique.

Le foie et la rate ne sont pas perçus.

Pas d'œdème des membres inférieurs ; mais le doigt marque un godet sur la région lombaire.

Poumons : Quelques ronchus aux sommets. Matité des deux bases en rapport avec l'ascite. Il ne semble pas y avoir d'épanchement pleural.

Cœur : Rien à signaler. Tension : 105/80. Pouls : 100.

Système nerveux : Le malade ne semble pas présenter de signes d'intoxication éthylique : pas de tremblement, la main étendue ; pas de douleurs dans les mollets ; de l'insomnie, mais pas de cauchemars.

Réflexes rotuliens et achilléens normaux ; les pupilles réagissent aux deux modes.

Urines : Très foncées. Pas d'albumine. *Présence de pigments, pas de sels* (réaction de Hay négative).

En résumé (*Docteur Bouchut*), cirrhose atrophique, léger œdème des membres inférieurs et subictère récidivant, sans gros signes d'insuffisance hépatique, sauf une épistaxis récente.

On peut se demander si, à la notion d'éthylisme qui est certaine, il ne faut pas ajouter, comme élément étiologique, la syphilis. On ne saurait, en tout cas, l'affirmer, car l'accident initial, tel que le raconte le malade, n'a rien de caractéristique et la paralysie faciale constatée par la suite peut relever d'autres causes.

Le 27 octobre 1923 : *Examen d'urines* (M. Rizard, pharmacien) :

Grande abondance de pigments biliaires.

Réaction faiblement positive pour les sels.

Réaction négative pour l'urobiliné.

Pas d'acide diacétique.

Pas d'acétone.

L'urine, mélangée d'un tiers de solution iodo-iodurée et d'un dixième de soude, donne de suite l'odeur d'iodoforme, qui ne peut s'expliquer que par la présence d'alcool dans l'urine.

Le 29 octobre : Depuis deux jours, l'ictère paraît encore un peu plus foncé et, d'autre part, l'ascite augmente. Les urines sont très brunes ; les matières non décolorées, mais, au contraire, fortement colorées en vert. L'analyse ci-dessus montre la pauvreté de l'urine en sels biliaires et sa richesse en pigments.

Il ne s'agit pas, à coup sûr, d'un ictère par rétention, mais vraisemblablement d'un ictère soit par hépatite, soit par hémolyse.

La tension artérielle est passée de 145/80 à 95/65. La diurèse diminue notablement.

Le 30 octobre : Hémolyse normale.

Le 1^{er} novembre : Le malade est mort ce matin, dans l'hypothermie.

Des renseignements donnés par la femme du malade apprennent que le malade a très mal suivi son régime au

début ; puis que, rapidement, il reprit ses abus éthyliques et fit même, peu de jours avant son entrée, d'énormes excès, jusqu'à la veille de son entrée à l'hôpital. Ceci est à rapprocher de la découverte d'alcool dans ses urines, le 27 octobre, trois jours après son entrée.

Le 2 novembre : AUTOPSIE. — Ascite abondante : 10 litres de liquide jaune foncé. Léger épanchement citrin des deux plèvres.

A part une surcharge adipeuse sous-péricardique du cœur, on note seulement l'aspect clouté et la coloration jaune vert du foie, sans lésions vésiculaires ni périhépatite. (Poids du foie : 170 gr.)

Examen histologique (Docteur Bouchut).

Foie : Sclérose assez dense, à larges anneaux, avec travées scléreuses intralobulaires dissociant les cordons cellulaires, isolant et étouffant les cellules. On voit, dans les gros anneaux scléreux, au voisinage des espaces portes, de petits îlots de cellules inflammatoires.

Quant aux cellules hépatiques, elles sont très altérées : les plus périphériques sont en état de surcharge graisseuse totale ; les autres sont granuleuses, énormes, sans noyaux ou avec noyaux pycnotiques ; les plus centrales sont encore plus altérées, fragmentées à l'état de débris, isolées au sein d'un tissu conjonctif fibrilaire.

Reins : On note un peu de sclérose péri-glomérulaire et un épaississement notable des espaces intertubulaires distendus par une légère hypertrophie du tissu conjonctif et surtout par de l'œdème. L'épithélium des tubes urinifères est un peu granuleux, vasculaire, mais les noyaux sont intacts.

OBSERVATION III

Ictère chronique par rétention. Néoplasme probable des voies biliaires. Rétention dissociée variable (recherche des sels biliaires dans les urines, les selles, épreuve des hémocroanies). Gros foie dur. Quelques réactions de Weber positives. Souffle de rétrécissement aortique en écharpe.

Autopsie : Néo du confluent cystico-cholédocien, Foie dur,

ne pesant que 990 grammes. Pas de rétrécissement aortique.

C... Joseph, 77 ans, entre, le 5 avril 1922, dans le service de M. le Docteur Bouchut, pour troubles gastriques et faiblesse générale.

Rien à signaler dans les antécédents, sauf une typhoïde à 18 ans.

Depuis six mois, altération de l'état général, avec perte de l'appétit et dégoût, surtout pour les viandes. Quelques rares vomissements alimentaires, sans diarrhée, plutôt constipation. Le malade n'a jamais vomi de sang ; les matières, toutefois, auraient présenté parfois une coloration noire, très anormale. Il a beaucoup maigri. Il y a deux mois, il a présenté un peu de subictère des conjonctives, avec urines hautes en couleur, matières grisâtres. Depuis, la teinte ictérique s'est étendue à tous les téguments.

Actuellement, malade apyrétique, très asthénique, accusant une inappétence presque totale, présentant une coloration safran généralisée des téguments ; sans aucun prurit ; pas d'œdème des membres inférieurs.

L'*abdomen* est légèrement excavé. La palpation n'est douloureuse qu'au niveau de l'hypocondre droit, où l'on sent un foie un peu dur débordant le gril costal de trois travers de doigt. Sa surface ne présente pas d'irrégularités. La vésicule n'est pas perçue.

Clapotage gastrique (le malade a ingéré un peu de lait trois heures environ avant l'examen). Pas de tension intermittente, pas d'ondes péristaltiques. Pas de tumeur perçue à ce niveau.

La rate n'est pas sentie.

L'examen du reste du tube digestif ne révèle rien d'anormal. Hernie inguinale gauche.

Cœur : Pointe dans le cinquième espace sur la ligne mamelonnaire. Pas de frémissement ni à la pointe, ni à la base.

A l'auscultation, souffle systolique en écharpe, que l'on entend au niveau du deuxième espace intercostal droit, sur la clavicule. A la pointe, il présente un timbre différent et se propage un peu dans l'aisselle,

Pouls : 70. Tension : 125/75.

Poumons : Quelques râles aux bases, prédominant à droite.

Système nerveux : Réflexes rotuliens normaux, symétriques.

Pupilles égales, réagissent à la lumière.

Au toucher rectal : On ne sent rien d'anormal. Pas de sang dans les matières. (Réaction de Weber négative.)

Les *urines*, de couleur acajou, ne contiennent ni albumine, ni sucre.

Le 8 avril 1922 : Analyse des urines (Pharmacie).

Sucre et albumine : néant.

Pigments biliaires très abondants.

Sels, présence très faible.

Urobiline : recherche négative.

L'histoire ci-dessus (*Docteur Bouchut*), avec ses deux étapes :

1° De troubles gastriques vagues, d'anorexie et d'amaigrissement ;

2° D'ictère à évolution lente et progressive.

est en faveur d'un néoplasme des voies digestives, probablement de l'estomac, avec généralisation hépatique. Le foie est très gros, dur, mais régulier et, d'autre part, paraît remonter assez haut dans le thorax, car la base droite est submate, sans qu'il y ait de modification du murmure.

La rate n'est pas grosse. Les matières sont décolorées ; les urines contiennent des pigments en abondance et des sels en faible quantité.

Quant au souffle en écharpe perçu sur toute la clavicule, la région précordiale et la région axillaire, on ne peut l'interpréter que comme un souffle de rétrécissement aortique athéromateux, sans aucun signe de défaillance cardiaque.

Le 12 avril : Examen d'urines (Pharmacie).

Pas d'urobiline.

Présence de sels biliaires.

Présence de pigments biliaires.

Le 19 avril : Deux radioscopies, le 12 et le 19 avril, montrent qu'il n'y a aucun stigmate de néoplasme, soit gastrique, soit œsophagien. L'évacuation paraît normale.

Le 19 avril (*Docteur Bouchut*) : Depuis quelques jours, l'ictère paraît se foncer un peu. Il s'agit d'un ictère du type

par rétention avec matières complètement décolorées, sels et pigments dans les urines (examens pratiqués à la pharmacie). On a cherché un néoplasme primitif du côté de l'estomac, de l'intestin, du rectum. Or, l'examen clinique et radioscopique n'en révèle pas traces.

Le foie est gros, dur, débordant de deux travers de doigt les fausses côtes, mais très régulier. La question se pose d'un néoplasme primitif du foie. En tout cas, l'évolution n'est pas en faveur d'un néoplasme des voies biliaires, ni même de la tête du pancréas, puisque les troubles de l'état général ont précédé de loin l'apparition de l'ictère.

Pas d'ascite, pas d'œdème des membres inférieurs.

Un examen d'urines, pratiqué ce matin, montre, pour la première fois, l'absence de sels biliaires (examen pratiqué dans le service et à la pharmacie), mais les pigments sont très abondants.

Le 21 avril : Epreuve des hémococonies : négative.

Une heure et demie après l'ingestion de 80 gr. de beurre, l'examen du sang ne montre que quelques rares hémococonies.

L'examen du sang ne montre ni formes anormales de leucocytes, ni déformation des globules rouges.

Le 24 avril : Présence de pigments biliaires dans les urines. Absence de sels biliaires.

Le 26 avril : Recherche des sels biliaires dans les matières fécales. Technique de R. Gauthier.

Matières fécales additionnées de bile, 1/25 environ.

Réaction de Hay positive.

Réaction de Pettenkoffer positive.

Matières fécales seules :

Réaction de Hay négative.

Réaction de Pettenkoffer négative.

Analyse d'urines :

Recherche des pigments biliaires positive.

Recherche des sels biliaires positive.

Le 26 avril : Réaction de Hay (urines) négative. (Examen pratiqué à la pharmacie.)

Epreuve des hémococonies à peu près négative.

Deux heures après l'ingestion de beurre (30 gr.), on ne trouve dans le sang que quelques rares hémococonies.

Le 28 avril : Pas de sels biliaires dans les urines (réaction de Hay). L'examen a été fait dans le service et à la pharmacie.

Le 3 mai : *Analyse d'urines* (Pharmacie).

Sels biliaires .. réaction négative.

Pigments — positive

Albumine — négative

Les matières sont toujours décolorées.

Le 8 mai (Docteur Bouchut) : Le malade est dans le service depuis un mois et son état ne s'est pas sensiblement modifié : il n'est pas plus cachectique et le volume du foie n'a certainement pas augmenté. Ces constatations et en particulier la dernière, sont à l'encontre de l'hypothèse d'un néoplasme primitif du foie. On peut se demander si le diagnostic de cancer primitif des voies biliaires, d'abord éliminé, n'est pas à retenir, malgré l'absence de grosse vésicule, qui pourrait s'expliquer par le siège du néoplasme sur l'hépatique. Lorsqu'on interroge le malade, il est moins affirmatif qu'au début sur l'apparition tardive de l'ictère. Peut-être a-t-il eu du subictère, au moment où commencèrent ses troubles digestifs et où ses forces diminuèrent. Contre l'idée de cancer du pancréas, on peut objecter : la cachexie insuffisante, non progressive, l'ictère pas très foncé et l'absence de vésicule.

Le 10 mai : *Examen d'urines* (Pharmacie).

Sels biliaires .. réaction négative

Pigments — positive

Le 12 mai : Présence de sang dans les matières fécales (réaction de Weber). Epreuve douteuse, le malade ayant peut-être mangé de la viande.

Le 19 mai : Divers examens de fèces ont montré tantôt la présence, tantôt l'absence de sang dans les selles.

Le 30 mai : *Examen d'urines* (pharmacie).

Présence de sels biliaires en assez grande quantité.

Présence de pigments.

Pas d'urobiline.

Le 20 juin : *Examen d'urines*.

Présence de pigments biliaires.

Pas de sels biliaires.

Pas d'urobiline.

Le 26 juin (Docteur Bouchut) : Le malade se cachectise lentement ; il présente, depuis quelques jours, un peu d'ascite. Le foie ne grossit pas. A plusieurs reprises, on a constaté l'absence de sels biliaires dans les urines, alors que les pigments étaient présents. Plusieurs réactions de Weber dans les matières ont été négatives.

Le 5 juillet : Au point de vue état général, on note une certaine aggravation. Le malade maigrit. Son ventre est un peu ballonné, contenant peut-être un peu d'ascite ; œdème des pieds. Le foie ne paraît pas augmenter de volume ; l'ictère est stationnaire. A noter que, depuis quelques semaines, les facultés intellectuelles ont baissé beaucoup et le malade évolue vers un état de démence progressive.

Examen des urines :

Présence de pigments biliaires.

Présence de sels.

Pas d'urobiline.

Le 18 juillet : Etat voisin du coma. Œdème des membres inférieurs ; ascite considérable. Le malade s'alimente très peu, mais ne vomit pas.

Le 12 août 1922 : AUTOPSIE. — Grosse ascite. Pas de liquide dans les plèvres ; symphyse totale du poumon droit ; adhérences au sommet du poumon gauche.

Les *poumons* présentent de l'œdème. Pas de noyaux dans la région biliaire ou apicale.

Cœur : (350 gr.) Hypertrophié (ventricule gauche). Pas de lésion valvulaire.

Aorte : Très athéromateuse, avec plaques calcifiées.

Foie (950 gr.) : Petit, dur et cirrhotique. La vésicule est légèrement augmentée de volume ; sa paroi est épaissie. Pas de calculs, mais une substance caséuse s'échappe à son ouverture. Le col de la vésicule est très dur et une gangue assez épaisse enveloppe le cystique et le cholédoque, qui sont imperméables à ce niveau, mais, plus loin, vers l'ampoule de Vater, dont l'aspect est normal, la perméabilité est conservée.

Rate : Légèrement augmentée de volume.

Reins : Corticale diminuée d'épaisseur, mais décortication facile. Rien aux autres viscères.

En résumé (Docteur Bouchut) :

- 1° Néoplasme du confluent cystico-cholédocien ;
- 2° Le foie qui, pendant la vie, était très gros, débordant de trois ou quatre travers de doigt, apparaît, à l'autopsie, plutôt petit et dur. Il était peut-être en partie abaissé.
- 3° Souffle de rétrécissement aortique, avec, cependant, une aorte athéromateuse.

OBSERVATION IV

Syndrome d'obstruction chronique des voies biliaires. — Rétention biliaire dissociée. — Autopsie : Cancer vrai de l'ampoule de Vater.

R... Pierre, 71 ans, entre, le 20 décembre 1922, dans le service de M. le Docteur Bouchut, pour ictère.

Rien à retenir des antécédents héréditaires.

Personnellement, le malade aurait eu, à 35 ans, une bronchite, qui aurait duré deux mois et qui, ultérieurement, ne laissa pas de séquelles : pas d'hémoptysies, pas de pleurésie. Pendant la guerre il a travaillé dans une usine de gaz asphyxiants et se plaint d'être dyspnéique depuis cette date. Il y a trois ans, il aurait fait un séjour à l'hôpital Saint-Pothin, pour phénomènes pulmonaires, et, il y a trois mois, il aurait présenté une crise de dyspnée ayant duré une demi-heure, avec sensation d'arrêt du cœur, mais n'accuse pas de dyspnée d'effort bien nette.

Ethylisme modéré (vin surtout, rarement alcool). Nie, d'autre part, toute maladie vénérienne.

L'affection actuelle remonte à un mois et demi environ. Son début a été marqué par un frisson survenu en plein travail. Cinq ou six jours après, apparaît un ictère avec urines foncées. Le malade entre alors aux Invalides du Travail, où l'ictère se fonce; la température est normale; il n'accuse aucun trouble, aucune hémorragie, aucune somnolence. L'appétit est conservé ; pas de vomissements ni hématomésès, ni mœlena.

Pas de constipation, les matières sont moulées, non complètement décolorées. Pas de prurit, pas de xanthopsie. Pas d'amaigrissement. La quantité d'urines a augmenté : depuis six mois ou un an, le malade présente une pollakiurie diurne, mais jamais nocturne.

A l'entrée. — Malade nettement ictérique, avec coloration jaune des conjonctives et des muqueuses. Les urines sont nettement ictériques et donnent une réaction de Gmelin positive (recherche faite dans le service).

Poumons : Rien à noter aux sommets, en dehors d'une respiration forte, puérile, en avant. Rien dans les creux sus-claviculaires. A la base gauche, on note une obscurité respiratoire, avec de nombreux râles assez lointains, qui s'entendent jusqu'à la fosse sous-épineuse. Diminution de l'aplanissement thoracique de ce côté. A la base droite, on note également quelques râles analogues.

Cœur : La pointe est dans le sixième espace. Bradycardie (pouls à 52), avec légère arythmie. Ni souffle, ni galop. Tension : 185/95.

Les artères sont dures et sinuées.

L'abdomen est souflé. Très gros foie, dur, débordant de trois à quatre travers de doigt les fausses côtes; il est régulier et non douloureux. On ne perçoit pas la rate.

Pas d'œdème, pas d'ascite.

Hernie inguinale gauche.

Système nerveux : Les pupilles égales (la droite étant cependant un peu déformée), réagissent bien à la lumière.

Les réflexes rotuliens sont égaux; l'achilléen droit est aboli. Pas de trépidation épileptoïde. Pas de signe de Babinski.

Le 21 décembre 1922 (Docteur Bouchut) : En résumé : Ictère chronique installé depuis deux mois, lentement, sans phénomènes douloureux. Il s'agit d'un ictère par rétention, mais non absolument complète, car les matières restent un peu colorées. Cet ictère s'accompagne d'une hépatomégalie assez considérable, paraissant régulière et sans splénomégalie. L'état général est resté bon, l'appétit conservé, sans troubles digestifs d'aucune sorte.

Le diagnostic le plus vraisemblable est celui de néoplasme

des voies biliaires portant théoriquement sur l'hépatique, puisqu'on ne sent pas la vésicule.

Par ailleurs, on constate des signes de symphyse pleurale, prédominant à gauche, de l'hypertension, avec certain degré d'hypertrophie du cœur, de l'athérome, de la bradycardie d'origine biliaire.

Le 21 décembre 1922 : Examen d'urines (M. Rizard, Pharmacien).

Sucre : néant.

Albumine : néant.

Pigments biliaires : recherche positive.

Sels biliaires : recherche négative.

Urobiline : recherche négative.

Le 26 décembre : Urines :

Ni pigments, ni sels, ni urobiline, ni sucre, ni albumine.

Présence de sang dans les matières (Weber positif).

Le 31 décembre : Urines (réponse de la pharmacie).

Présence abondante de pigments biliaires.

Pas d'acides biliaires.

Pas d'urobiline.

Le 2 janvier 1923 (Docteur Bouchut) : Les matières qui, à l'entrée, étaient encore un peu teintées, sont actuellement complètement décolorées.

Quant aux urines, elles contiennent des pigments biliaires, mais les examens pour la recherche des sels, soit dans le service, soit à la pharmacie, ont toujours été négatifs.

Il semble que l'ictère soit plus foncé.

Le foie est toujours gros et indolore ; la rate n'est pas perçue.

Le 3 janvier 1923 : Epreuve du choc hémoclasique, après ingestion de 200 gr. de lait :

Avant : Tension, 140/90 ; globules blancs, 13.750.

Après (1 heure) : Tension, 125/80 ; globules blancs, 11.625.

Le 5 janvier 1923 : Urines (réponse de la pharmacie).

Albumine : néant.

Sucre : néant.

Urobiline : néant.

Pigments biliaires : réaction fortement positive.

Sels biliaires : recherche faiblement positive.

(La réaction de Pettenkoffer n'a pas donné de résultats plus sûrs que celle de Hay, même avec la technique de Déniges.)

Le 8 janvier : Urines (examen fait dans le service). Présence de pigments et sels biliaires.

Le 12 janvier 1923 : AUTOPSIE. — Adhérences pleurales denses, mais irrégulièrement réparties et ne réalisant pas une symphyse totale. A gauche, quelques adhérences prédominant à la base.

Pas de liquide dans le péritoine.

Foie (1.900 gr.), de rétention, verdâtre, assez scléreux, mais ne paraissant pas cirrhotique. L'obstacle qui a entraîné la rétention porte sur la portion terminale des voies biliaires, c'est-à-dire sur l'ampoule de Vater. Sur les coupes, celle-ci paraît épaissie, dure et le pancréas sous-jacent est blanchâtre, très dur, irrégulier. Cette consistance et cet aspect du pancréas se poursuivent sur tout le corps, jusqu'à son extrémité terminale. Le diagnostic ne peut être tranché macroscopiquement entre cancer de la tête du pancréas propagé à l'ampoule et entre cancer primitif atypique squirrheux de l'ampoule, et enfin pancréatite chronique sclérosante avec sclérose propagée à l'ampoule. En tout cas, l'obstruction portait au niveau même de l'ampoule de Vater et immédiatement au-dessus, les voies biliaires étaient dilatées. La vésicule était dilatée, mais cachée sous le foie basculé en avant. Pas de lithiase biliaire, pas de péricholécystite.

Cœur : Petit, avec un peu d'athérome de la grande valve et de l'extrémité des piliers. Pas de lésions valvulaires. Aorte élargie, athéromateuse.

Par ailleurs, rien à signaler.

Examen histologique :

a) *Ampoule de Vater* : Les cellules de la muqueuse ont disparu. La sous-muqueuse est fibroïde, infiltrée de quelques grosses cellules irrégulières, et surtout, elle contient de nombreuses néoformations glandulaires, plus ou moins rectilignes, bien dessinées, revêtues d'une couche régulière d'épithélium cylindrique, et rappelant les glandes du cancer du gros intestin. Dans les plans sous-jacents on trouve ces mêmes néoformations glandulaires ; elles s'étendent dans toute la

paroi duodénale, s'arrêtant à la muqueuse, dont on voit les glandes intactes.

Epithélioma cylindrique de l'ampoule de Vater.

b) *Pancréas* : Pancréatite chronique caractérisée par une sclérose interstitielle assez intense, étouffant et dissociant par places les insula glandulaires. Dans ce tissu interstitiel scléreux, on voit des vaisseaux atteints d'endopériartérite, quelques nids de cellules inflammatoires et des canaux excréteurs dilatés.

c) *Foie* : Epaissement scléreux des espaces portes, allant par places jusqu'à la cirrhose annulaire ébauchée. Dans ces espaces portes, les canaux biliaires sont manifestement dilatés. Très peu de cellules inflammatoires. Dans les régions centrolobulaires, les cellules sont surchargées de pigments biliaires.

II. — Rétentions latentes Sels et urobiline

OBSERVATION V

Cirrhose hypertrophique avec ascite. Ethylisme. Etat sub-fébrile continu. Autopsie confirmative ; quelques petits tubercules anthracosiques sur un sommet.

Vve M..., 48 ans, entre, le 27 août, pour ascite.

Son mari est mort à 47 ans, diabétique. A eu 7 enfants, dont 7 sont morts d'affections diverses. Pas de fausse-couche. Ethylisme marqué et prononcé.

Le début de l'affection s'est traduit par de la lassitude, de l'amaigrissement (4 à 5 kilos en 5 mois) ; ce n'est que depuis cinq ou six jours qu'elle a vu son abdomen augmenter de volume.

A l'entrée : Malade au facies couperosé, aux conjonctives légèrement subictériques, sans coloration des téguments, ni de la muqueuse sublinguale.

Abdomen en obusier, météorisé, contenant encore peu de

liquide, submat dans la région iliaque gauche, tympanique à droite. En faisant déplacer la malade, on obtient, à la percussion, une matité liquidienne variable.

Foie : Gros, il déborde de quatre travers de doigt les fausses côtes et la limite de la matité supérieure atteint le cinquième espace. La pression profonde est douloureuse.

Rate est difficilement perçue, du fait du météorisme. La percussion la révèle nettement.

Au *cœur*, tachycardie avec petit souffle systolique de la pointe. Pouls : 120. Tension : 130/60.

Poumons : Submatité des deux bases. Ponction négative à gauche. Pas de bruits anormaux à l'auscultation.

Système nerveux : Rien à signaler.

Les selles sont normales ; les urines acajou.

Le 5 septembre 1924 : *Analyse d'urine* (pharmacie).

Pas d'albumine.

Pas de pigments.

Pas d'acides biliaires.

Présence d'urobiline.

Acide glycuronique : réaction positive.

En résumé (Docteur Bouchut) : Cirrhose hypertrophique ; foie gros et dur, sans grosse splénomégalie, avec léger subictère des conjonctives. Depuis l'entrée, la température oscille au voisinage de 38°, sans causes apparentes, et l'on peut suspecter une tuberculose péritonéale, bien qu'on ne trouve, par ailleurs, aucun signe de tuberculose. L'ascite est modérée et ne paraît pas avoir augmenté depuis l'entrée.

Le 13 septembre : *Choc hémoclasique digestif*.

Nombre de globules blancs, le malade à jeun : 39.600.

Nombre de globules blancs, 1 heure après ingestion de 400 gr. de lait : 23.100.

Le 14 septembre : *Urines* :

Présence d'albumine.

Présence de sang (?).

Pas de pigments.

Pas de sels biliaires.

Acide glycuronique : recherche positive.

Le 5 octobre (Docteur Bouchut) : Etat stationnaire. Température toujours subfébrile, La malade est toujours constipée ;

ventre un peu douloureux. L'examen des poumons est négatif. Le foie déborde de quatre travers de doigt environ. Matité splénique augmentée ; on ne sent pas le bord inférieur de la rate. Il semble que le subictère ait légèrement augmenté.

Le 7 octobre : Analyse d'urines (volume : 1 l. 600).

Ni sucre ni albumine.

Pigments biliaires : réaction de Grimbert négative.

Sels biliaires : recherche négative.

Présence très abondante d'urobiline.

Acide glycuronique : faiblement positif.

Ponction pleurale négative à gauche.

Le 19 octobre (Docteur Bouchut) : Ponction d'ascite, 7.000. Après la ponction, on sent le bord tranchant du foie, dur, débordant de 1 à 2 cm., dans les inspirations, sous les fausses côtes droites. Par contre, au niveau de l'épigastre, on le sent débordant de quatre travers de doigt et filant sous les fausses côtes gauches. Quant à la rate, on la perçoit dans les inspirations profondes, plus en dehors.

Depuis quelques jours, l'ictère est plus marqué ; les matières sont colorées normalement. La température oscille toujours autour de 38°.

Le 20 octobre : Analyse d'urines.

Pas de pigments biliaires.

Présence de sels biliaires.

Présence d'urobiline.

Acide glycuronique : réaction positive.

Le 3 novembre (Docteur Bouchut) : L'ascite s'est reproduite rapidement. Le teint est légèrement subictérique. Aggravation de l'état général ; la langue est sèche et rôtie depuis plusieurs jours.

Le 8 novembre : Apparition d'une *plegmatis alba dolens* de la jambe gauche.

Le 16 novembre : Analyse d'urines :

Pas de pigments biliaires.

Présence de sels biliaires.

Présence d'urobiline.

Acide glycuronique : réaction positive.

Le 17 novembre : L'état s'aggrave peu à peu ; subdélire intermittent, langue sèche et rôtie. La température a baissé,

depuis quelques jours. Petites gingivorragies à répétition. Syndrome progressif d'insuffisance hépatique.

Le 8 décembre : Ponction d'ascite, 7 litres.

Le 15 décembre : Analyse d'urines :

Pas de pigments.

Présence de sels biliaires.

Présence d'urobiline.

Acide glycuronique : réaction très fortement positive.

Ponctions d'ascite, les 16, 24 et 30 décembre, donnant respectivement 10 litres, 9 l. 500 et 10 litres. Un cobaye a été inoculé, le 24 décembre ; le 30 janvier, il ne présentait à l'autopsie aucune trace de tuberculose.

Le 7 janvier 1922 : Décès, après un long coma.

AUTOPSIE. — Ascite abondante, quelques adhérences péritonéales au niveau de la face postérieure de la cavité, déterminant un cloisonnement de l'ascite. Pas de granulations sur le péritoine.

Plèvres et poumons : Liquide des deux côtés. Quelques adhérences au sommet droit. Les poumons sont normaux, avec un peu d'œdème des bases. On note seulement, au sommet droit, un petit foyer de sclérose anthracosique, dans lequel on trouve quelques tubercules.

Foie : Clouté, typique, dur, criant sous le couteau, pâle. Pas de périhépatite appréciable.

Rien aux autres organes.

Examen histologique (Docteur Bouchut) :

Cirrhose intense, du type annulaire, avec quelques cellules inflammatoires dans les espaces conjonctifs. Degré modéré de surcharge graisseuse.

OBSERVATION VI

Cirrhose éthylique avec ascite.

J... Marius, 46 ans, marbrier, entre le 11 février 1924, pour ascite et œdème des jambes.

Rien de particulier à retenir dans les antécédents héréditaires.

Ictère à l'âge de 16 ans, qui dure huit jours. Nie la spécificité, mais avoue un éthylisme marqué (3 ou 4 litres de vin par jour).

Le début de l'affection actuelle remonte à quatre ou cinq mois ; il a été lent et insidieux, se manifestant par des troubles digestifs : inappétence, digestions longues, pénibles, avec régurgitations acides, vomissements matutinaux et glaireux.

L'apparition de l'ascite date de deux mois ; la suppression de vin améliore quelque temps l'état du malade, lorsqu'il y a quelques semaines une abondante hémorragie nasale survient spontanément. L'ascite augmente ; puis, apparaît l'œdème des pieds.

Asthénie et amaigrissement. Oppression et toux.

A l'entrée : malade au teint un peu ictérique, aux conjonctives jaunâtres ; le thorax et les membres supérieurs sont amaigris contrastant avec le volume du ventre et des membres inférieurs œdématiés.

Abdomen distendu par l'ascite avec circulation veineuse collatérale. Le foie est gros, la percussion semble révéler une hypertrophie de la rate.

Hernie scrotale droite.

Œdème des membres inférieurs remontant jusqu'à la racine de la cuisse.

Rien de particulier aux autres viscères, à part des ronchus et sibilances disséminées dans les deux poumons. La tension est à 115/70. Rien au système nerveux.

Urines (Pharmacie) :

Pas de sucre.

Présence d'albumine.

Présence de sels et pigments biliaires.

Pas d'urobiline.

Le 15 février 1924 (Docteur Bouchut) : En résumé, éthylisme ; cyrrhose avec gros foie perçu à trois travers de doigt au-dessous des fausses côtes si l'on déforme fortement la paroi. Léger subictère avec *pigments et sels dans les urines*.

Glycémie : 0,85 0/00.

Le 18 février : Paracentèse abdominale. Deux litres et demi de liquide jaune citrin. A l'examen cytologique : cellules

endothéliales ; formule mixte à prédominance lymphocytaire.

Le 4 mars : Nouvelle paracentèse de 6 l. 500. Mêmes formules cytologiques.

Le 12 mars. Examen d'urines (Pharmacie) :

Albumine : traces.

Sucre : néant.

Pigments biliaires : recherche négative.

Sels biliaires : recherche positive.

Urobiline : recherche positive.

Acétone : néant.

Acide diacétique : néant.

Le 14 mars : Glycémie 0,97 par litre.

Le 20 mars : Paracentèse 4 l. 700. Après ponction, on sent le bord inférieur du foie que l'on relève facilement à l'épigastre et qu'on suit sous le rebord costal gauche ; à droite, le foie paraît descendu d'un travers de doigt au-dessous du rebord costal. La rate n'est pas sentie.

Le 22 mars : Examen d'urines (Pharmacie) :

Ni sucre, ni albumine.

Pas de pigments biliaires.

Présence de sels biliaires.

Présence d'urobiline.

Ni acétone, ni acide diacétique.

Le 5 avril : Nouvelle ponction d'ascite : 7 litres.

Le 10 avril : Examen d'urines :

Ni sucre, ni albumine.

Pas de sels.

Pas de pigments biliaires.

Présence d'urobiline.

Ni acétone, ni acide diacétique.

Le 17 avril : Paracentèse, 10 litres.

Le 23 et 24 avril : Réaction de Weber positive dans les matières.

Le 26 avril : Le malade a pris des hémorragies presque à répétition avec hématuries et mœlena.

Ponction d'ascite : 2 l. 750.

Le 27 avril : Décès.

AUTOPSIE le 28 avril.

Huit litres de liquide citrin dans le péritoine. Le péritoine viscéral et pariétal a l'aspect blanc nacré, rencontré à l'ordinaire dans les cirrhes sans exsudats péritonéaux, sans adhérences anormales.

Symphyse pleurale bilatérale, lamelleuse, mince, étendue, du sommet aux bases.

Foie : 1250 gr. Périhépatite intense. Le foie est dur, cirrhotique. Il s'agit d'une cirrhose à petits grains avec foie criant sous le couteau ; couleur jaune pâle indiquant un degré notable de surcharge graisseuse.

Rate : hypertrophiée avec péricapnité.

Rien aux autres viscères.

Examen histologique (Docteur Bouchut). — *Foie* : Cirrhose annulaire typique ; les travées annulaires sont assez riches en cellules et en néocanalicules biliaires. Plus ou moins épaisses et denses, elles forment tantôt un mince anneau périlobulaire, tantôt elles étouffent et même poussent des prolongements intralobulaires.

Degré modéré de surcharge graisseuse.

OBSERVATION VII

(Résumée)

Cirrhose alcoolotuberculeuse avec ascite à développement rapide, léger subictère ; rétention biliaire latente. — Foie clouté et gras ; rate non hypertrophiée. — Tuberculose caséuse des sommets.

S... Françoise, 60 ans, entre le 4 novembre 1921, pour troubles digestifs et ascite.

Antécédents héréditaires : Rien à retenir des antécédents héréditaires.

Antécédents personnels : Bonne santé habituelle. Pas d'affection pulmonaire personnelle, mais son mari est mort de « bronchite chronique ». Ethylisme très marqué. Ménopause à 50 ans, avec réapparition de métrorragies deux ans après, sans suite. Il y a trois ans, métrorragies nouvelles et enflure des jambes, sans ballonnement abdominal, sans troubles diges-

tifs, sans épistaxis. Il est impossible de savoir ce dont il s'agissait. Il y a un mois, le ventre commence à grossir; survient de l'anorexie avec amaigrissement. Tous aliments ingérés sont vomis. Alitement nécessaire, il y a quinze jours.

A l'entrée : Malade émaciée, subictérique, très constipée. Pommettes variqueuses. Langue saburrale. Odeur acétonique de l'haleine. Température à 38°. Abdomen ascitique avec léger œdème pariétal et circulation complémentaire. Aucune perception viscérale possible. *Cœur* normal. Pouls à 100. Tension à 12 × 7,5 (au Gallavardin). *Poumons* à respiration emphysémateuse ; gros ronchus et bronchite diffuse ; souffle creux et gargouillements au sommet gauche. Quelques râles humides dans le reste du poumon. Aux deux bases, petit épanchement vérifié par ponction. Expectoration muco-purulente. *Système nerveux* : réflexes tendineux abolis (?). Pupilles normales. Appareil génital normal, en dehors d'un prolapsus utérin. Toucher rectal négatif. *Urines* très peu abondantes, sans sucre, ni albumine, ni pigments.

Le 5 novembre : Même état. Le réflexe rotulien gauche paraît bien aboli, le droit est, peut-être, ébauché. Mais l'état asthénique de la malade rend l'interprétation difficile. Après évacuation de cinq litres d'ascite, on sent le bord inférieur du foie débordant de deux doigts, dur, ferme et lisse. Pas de rate.

Le 6 novembre : *Examen des urines* : présence d'urobiline, de sels biliaires et d'acide glycuronique ; absence d'acétone, de sucre et de pigments biliaires.

Le 8 novembre : Ascite à reproduction très rapide. Oligurie persistante. Selles colorées. On ne retrouve plus le souffle cavitaire du sommet gauche, mais seulement quelques râles humides assez gargouillants. B. K. dans les crachats.

Décès le 9 octobre 1921, avec le diagnostic de : Bacillose pulmonaire, compliqué de bacillose pleuropéritonéale, avec, probablement, hépatite graisseuse chez une vieille éthylique.

AUTOPSIE : Ascite de 10 litres environ. *Epanchement pleural* bilatéral et légère symphyse des deux tiers supérieurs gauche. *Péritoine* ni épaissi, ni enflammé. Mais quelques granulations blanchâtres adhérentes, ressemblant plutôt à des dépôts fibrineux qu'à des granulations tuberculeuses, sur les

anses grêles et le long des vaisseaux. Quelques adhérences épiploïques et périvésiculaires. *Foie de 1.620 grammes*, clouté, dur, *mais non sensiblement atrophie*. Il est aussi un peu jaune et luisant et certainement gras. *Rate de 240 grammes, plutôt petite*, sans périsplénite. Cœur petit (270 grammes), sans lésion. Aorte et reins normaux. Poumons : gauche pèse 520 grammes, avec foyer de sclérose anthracosique du sommet, contenant des tubercules crayeux et traversé par deux bronches de fort calibre, mais il ne s'agit pas de bronchectasie. Même lésion plus limitée au sommet du lobe inférieur. Le poumon droit pèse 610 grammes et offre au sommet quelques tubercules crétacés disséminés. Pas de granulie ; pas de tuberculose latente en dehors d'un tubercule cru au voisinage du sommet gauche. Tube digestif normal. Surrénales normales. Utérus myomateux.

Examen histologique (Docteur Bouchut) :

Foie : Cirrhose diffuse à la fois annulaire et intralobulaire, avec surcharge grasseuse intense, sans follicules tuberculeux suspects. Pas d'hypertrophie nodulaire, ni d'éléments hypertrophiés.

Poumons : Sclérose anthracosique massive avec zones crétacées, nombreux vaisseaux atteints d'endo-péricartérite. Pas de cellules géantes. Néanmoins, l'aspect général est celui de la tuberculose. Pas de néoformations alvéolaires. Péritoine sans altérations appréciables.

OBSERVATION VIII

(Résumée)

Cirrhose atrophique avec ascite. — Rétention biliaire latente.

P... Adèle, 58 ans, blanchisseuse, entre le 19 septembre 1923, dans le service de M. le Docteur Bouchut, pour ascite et douleurs abdominales. A fait antérieurement un séjour dans le même service pour état grippal.

Début, il y a environ 6 mois, par de l'asthénie et des douleurs abdominales. Vomissements glaireux le matin, épistaxis, hémorragies gingivales et poussées d'ictère, Ethylisme.

A l'entrée : Malade au teint jaunâtre, conjonctives subictériques.

Abdomen volumineux, mat dans les flancs et la région sus-pubienne ; sensation de flot très net. Foie et rate non perçus.

Poumons : matité des deux bases avec diminution du murmure.

Cœur : Pointe dans le V^e espace. Souffle systolique de la pointe, rude, prolongé, dans la systole, qui s'atténue très vite dans l'aisselle et qui subit quelques modifications respiratoires. Tension 150/80.

Léger œdème des jambes.

Système nerveux : Réflexes rotuliens normaux ; les pupilles irrégulières réagissent mais faiblement à la lumière.

Urines : Ni sucre, ni albumine, ni pigments, ni sels biliaires.

Le 20 septembre (Docteur Bouchut) : Il s'agit d'une cirrhose d'origine éthylique à évolution assez lente avec ascite et léger œdème des membres inférieurs, hémorragies gingivales et nasales ; subictère apparu depuis six mois. Malgré le subictère, les urines ne contiennent ni sels, ni pigments biliaires.

Le souffle de la pointe varie un peu avec la respiration, davantage avec la position, ne se propage pas dans la zone de Traube et offre tous les caractères d'un souffle anorganique.

Paracentèse : 3 litres. La palpation révèle alors un lobe droit très abaissé, mais également très dur et certainement cirrhotique. Rate non perçue.

Le 4 octobre : *Urines* : Présence d'urobiline et de sels biliaires, pas de pigments.

Le 19 octobre : *Urines* : Présence d'urobiline et de sels biliaires, sans pigments.

Ponctions évacuatrices les 26 novembre et 8 décembre, qui retirent 3 l. 300 et 3 l. 600 de liquide.

Le 10 décembre : Décès. La malade est restée dans un état subcomateux pendant 3 ou 4 jours. De larges escarres fessières s'étaient développées ces derniers temps.

AUTOPSIE. — Gros épanchement ascitique de 8 litres, liquide

citrin. Adhérences de la face supérieure du foie qui est soudée au diaphragme.

Rien aux *poumons*, sauf des adhérences assez serrées de la base gauche avec le diaphragme.

Foie : Petit, clouté, décoloré et gras.

Rien au cœur, rien aux autres viscères.

Examen histologique : Cirrhose intense et dense partant des espaces de Kiernan, étouffant et dissociant les lobules, s'intercalant entre les travées de Rémak. Ce tissu scléreux est compact, pas très riche en cellules, assez riche en néo-canaux biliaires. Pas de surcharge adipeuse, sauf quelques cellules infiltrées de vacuoles graisseuses en de rares points, en îlots.

OBSERVATION IX

(Résumée)

Polynévrite à évolution lente. — Ethylisme. — Cirrhose hypertrophique sans ascite. — Rétention latente lors d'un premier séjour.

P... Antoinette, 42 ans, tisseuse. Entre pour douleurs dans les jambes et troubles digestifs, le 24 décembre 1921 et l'on fait déjà le diagnostic de cirrhose. Est suivie pendant 13 mois et meurt le 2 février 1923. Nie l'éthylisme qu'affirme l'entourage. Aucune autre étiologie apparente.

Au premier séjour : signes de polynévrite éthylique, avec foie débordant de 4 doigts, dur, à bord inférieur tranchant. Sans ascite. *Urines* : présence de sels, sans pigments, avec urobiline et acide glycuronique. Malade sort le 6 mars 1922 et l'on note « peut-être le foie a-t-il diminué ».

Revient le 25 janvier 1923 avec : abdomen volumineux, circulation complémentaire. Œdème des membres inférieurs. Après évacuation de 4 litres 300 d'ascite, le foie est perçu débordant de un doigt. Rate douteuse. *Sels biliaires sans pigments ni albumine dans les urines.*

Décès le 4 février 1923, avec le diagnostic de cirrhose hypertrophique.

AUTOPSIE : Ascite de 7 à 8 litres, citrine, grosses adhérences pleurales sans lésions apparentes pleurales, pulmonaires ou autres de tuberculose. *Foie* (1.400 gr.), finement granuleux, dur à la coupe, d'aspect lavé par endroits. *Rate* de 160 grammes.

Examen histologique (Docteur Bouchut) : Cirrhose annulaire et surcharge adipeuse totale. Il ne reste pas de foie sain.

OBSERVATION X

(Résumée)

Cirrhose éthylique, cliniquement à marche rapide, avec ascite, tachycardie, galop, sans modifications tensionnelles, sans albumine. — Rétention biliaires latente. — Autopsie : Foie clouté, jaunâtre. — Histologiquement, cirrhose graisseuse à marche subaiguë.

J... Madeleine, 47 ans. Entre le 2 novembre 1923 pour ascite et œdème des membres inférieurs et meurt le 11. Evolution apparente extrêmement rapide, la malade affirmant ne ressentir aucun malaise il y a un mois. Elle mangeait alors d'excellent appétit, digérait parfaitement, travaillait régulièrement.

Il y a un mois, le ventre se mit à grossir, très vite ; quelques jours après, les jambes enflèrent. A dater de ce moment, elle perdit l'appétit. Nie l'éthylisme, qui est affirmé par le mari. Aucune autre étiologie apparente.

A l'examen : Facies typique de cirrhotique. Subictère. Abdomen très distendu, ascitique. Après évacuation de 5 litres d'ascite, on sent un gros foie lisse, régulier, dur. Rate non perçue. *Dans les urines très foncées, on trouve à deux examens successifs de l'urobiline et des sels biliaires, mais jamais de pigments.* Ni sucre, ni albumine. Ascite à reproduction rapide. Coma progressif.

Décès avec le diagnostic de : Cirrhose éthylique, cliniquement à marche rapide, avec ascite, tachycardie, galop, sans hypertension, albuminurie.

A L'AUTOPSIE: Foie de 1.850 grammes, clouté, typique, hypertrophié, de teinte jaune pâle, avec de la périhépatite. Rate pas sensiblement hypertrophiée (200 grammes), non dure. Rien au cœur (350 grammes), ni aux reins, ni aux autres organes.

Examen histologique (Docteur Bouchut) : Le tissu hépatique est parsemé de fines travées conjonctives fibrillaires, partant des espaces portes, traversant les lobules. Dans ces travées, nombreuses cellules rondes, en voie d'organisation conjonctive. Les cellules hépatiques sont, pour la plupart, surchargées d'énormes vacuoles graisseuses et il n'en est guère qui soient saines. Cirrhose graisseuse à marche subaiguë.

OBSERVATION XI

(Résumée)

Amputation de la main gauche (accident à 16 ans). — Bacillose ancienne (hémoptysies). — Ethylisme (3 à 4 litres de vin). — Cirrhose hypertrophique du foie avec ictère. — Accidents méningés terminaux, sans signes du côté du liquide céphalo-rachidien. — Pleurésie droite. — Rétention biliaire totale, puis latente. — Epreuve d'insuffisance hépatique paradoxale (une seule épreuve).

S... Louis, 36 ans, entre le 12 mai 1921, venant du service de neurologie où il avait été hospitalisé pour délirium tremens.

Epanchement pleural de la base droite.

Urines : rares, rouges, présence de pigments et d'acides biliaires.

10 mai 1921 : *Epreuve de l'hémoclasie digestive.*

Nombre de globules blancs (à jeun) : 5.022.

Nombre de globules après ingestion de 300 grammes de lait : 7.750.

20 mai : Subictère stationnaire. Pour la première fois, on constate un ascite.

21 mai : *Examen des urines* :

Présence de pseudo-albumine.

Pas de sucre.

Pas de pigments biliaires.

Présence d'acides biliaires.

Présence d'urobiline.

Présence très abondante d'acide glycuronique.

Depuis le 20 mai, le malade présente des signes méningés, Kernig, strabisme, l'examen microscopique du liquide céphalo-rachidien ne montre rien d'anormal.

22 mai : Urée sanguine, 0 gr. 50 par litre.

Acide glycuronique urinaire : réaction très positive.

Décès le 26 mai, avec signes méningés accentués.

A l'AUTOPSIE : cirrhose typique d'un foie de 1.870 grammes, avec ascite (3 litres).

III. — Urobiline isolée dans les urines

OBSERVATION XII

Cliniquement, syndrome de cirrhose avec ascite. Foie non perçu. Signes de défaillance cardiaque. Hypertension modérée. Mort de pneumonie grise. — A l'autopsie : Cirrhose hypertrophique macroscopiquement, à petits grains, d'un foie très dur, de 1.640 grammes. — Histologiquement, cirrhose intense et diffuse, sans surcharge graisseuse, comme sans foyers d'éléments hyperplasiés.

D... Michel, 65 ans, entre le 22 mai 1922, pour dyspnée, crises d'asthme et ascite.

Antécédents héréditaires : Parents morts jeunes, d'affection indéterminées ; le père était asthmatique.

Antécédents personnels : Fluxion de poitrine à 16 ans, durant trois mois. Gros éthylique. Début de l'affection actuelle il y a huit mois par un épisode aigu avec essoufflement. Depuis quinze jours, ascite progressive coexistant avec oligurie et constipation.

A l'entrée : Dyspnée, visage fleuri, abdomen distendu. Aux poumons : submatité des deux sommets, ronchus et sibilances généralisés. Au cœur : Rien à signaler, sinon que la pointe bat dans le sixième espace. Pouls à 88. Tension 165/95.

Ascite considérable rendant toute perception viscérale impossible. Pas de glaçon. Circulation complémentaire. Urines réduites (500 grammes), foncées, sans sucre, ni albumine. Système nerveux normal. Léger œdème avec varices des membres inférieurs. Tremblement éthylique des doigts.

Le 24 mai : Tension artérielle à 185/105 (au Gallavardin). Ebauche de galop.

Le 30 : Après digitale, disparition du galop. Tension à 17/9,5, mais l'ascite persiste sans œdème des membres inférieurs.

Le 17 juin : Evacuation de 4 l. 500 d'ascite claire, citrine.

Le 7 juillet : Ascite rapidement reproduite avec réapparition d'œdème aux jambes. Nouvelle paracentèse abdominale et digitale. Aux deux bases pulmonaires, obscurité respiratoire et râles fins.

Le 10 juillet : *Urines* : ni sucre, ni albumine, ni pigments ; ni sels biliaires, mais *présence d'urobiline*.

Le 24 juillet : Apparition d'un foyer d'hépatisation avec gros râles humides à la base droite. Décès le 27.

AUTOPSIE : Quelques litres d'ascite dans le péritoine. Symphyse pleurale bilatérale. *Grosse pneumonie grise à droite*, avec sommet droit scléreux semé de quelques grains de plomb, sans les tubercules crayeux qu'on trouve au sommet gauche. *Reins* : Quelques cicatrices d'infarctus anciens. Surrénales normales. *Cœur gros*, de 360 grammes, mais sans symphyse, ni lésion valvulaire. Quelques plaques athéromateuses sur l'aorte (prélèvement). Estomac normal, mais varices énormes, gorgées de sang sur les deux tiers inférieurs de l'œsophage. Corps thyroïde normal. *Foie* de 1.640 grammes, très dur, criant à la coupe, cirrhotique à petits grains, avec périhépatite intense. *Rate* très grosse (570 grammes), ferme, enfouie dans une épaisse coque de périsplénite.

Examen histologique (Docteur Bouchut) : Athérome simple de l'aorte. Rien au cœur. Au foie : capsule épaisse, sclérose et épaississement des espaces portes avec travées fibreuses encerclant les lobules et les dissociant. Dans ces travées assez nombreux néocanaliculaires biliaires. Aucune formation pouvant rappeler ce qui a été décrit comme hypertrophie nodu-

laire. Pas d'élément en karyokinèse. Pas de surcharge graisseuse.

B. — OBSERVATIONS SANS CONTROLE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

I. — Rétentions biliaires dissociées au profit des pigments

OBSERVATION XIII

Ictère infectieux à rechute, avec myalgies et syndrome méningé. — Rétention dissociée au profit des pigments.

J... Albert, 21 ans, argentier, entre le 12 septembre 1920 pour état infectieux avec céphalées violentes, courbature, fièvre, apparition au bout de quelques jours d'un ictère accentué. Cet état infectieux a débuté il y a dix jours assez brutalement, avec frissons, température et céphalée intense. L'ictère est apparu cinq jours après le début de l'affection, il s'est accompagné de douleurs musculaires au niveau du dos et des membres inférieurs ; la céphalée persiste depuis le début, avec un peu de raideur à la nuque. Depuis le début de la maladie, deux épistaxis se sont produites, les 13 et 14 septembre.

A l'entrée : température à 39°8, atteignant 40° le lendemain matin.

Les téguments, les muqueuses conjonctivales, sublinguales, présentent une teinte jaune canaris intense.

Les urines sont foncées, sans albumine, avec réaction de Hay et de Gmelin positives.

Cœur : Bruits normaux et réguliers. Pointe dans le cinquième espace.

Rien aux *poumons*.

Tube digestif : La langue est saburrale, un peu rôtie. L'abdomen est météorisé, endolori à la palpation.

Le foie n'est pas douloureux.

La rate n'est pas perçue.

Il existe des signes méningés marqués : céphalée, Kernig. Le liquide céphalo-rachidien recueilli par ponction lombaire est clair, sort légèrement sous pression.

La pression des masses musculaires est douloureuse ; cette douleur existe d'ailleurs, spontanée.

Le 15 septembre : Les signes méningés ont diminué, le Kernig est moins apparent ; la céphalée est moins forte, les douleurs musculaires sont moins accentuées. Par contre, les urines ont une teinte acajou intense et contiennent des *pigments biliaires en grande quantité*, mais *pas de sels* (réaction de Hay négative). *Les matières sont normalement colorées.*

16 septembre (Docteur Bouchut) : En résumé, syndrome d'ictère infectieux, à début brusque par des phénomènes généraux, et apparition secondaire d'un ictère de plus en plus safran. Ces symptômes s'accompagnent de myalgies très nettes (cuisses, mollets) et d'un syndrome méningé caractérisé par un signe de Kernig, sans modification des réflexes cutanés ou tendineux, et sans autres troubles nerveux. En présence de ces symptômes, on pense à un ictère entrant dans le groupe des spirochétoses ictéro-hémorragiques et les urines ont été prélevées pour un examen. Le foie ne paraît pas gros, la rate n'est pas perçue, mais sa matité est notablement élargie. *Pas de prurit, ni de bradycardie. Urines riches en pigments*, contenant des sels biliaires lors d'un premier examen, n'en contenant pas à un second.

18 et 23 septembre : *Examen d'urines* : Présence de pigments et sels biliaires.

Le 22 septembre, la température est remontée de 37° à 39°2, en l'espace de 2 jours. Cette rechute thermique n'est pas accompagnée d'aggravation de l'ictère qui, au contraire, s'atténue, ni de signes méningés, qui ont complètement disparu.

Le 2 octobre : Atténuation de l'ictère. Les urines ne contiennent *ni pigments, ni sels biliaires*.

Les examens d'urine n'ont rien montré au point de vue bactériologique ; l'autopsie des cobayes inoculés avec l'urine et le liquide céphalo-rachidien a été négative.

OBSERVATION XIV

Ictère syphilitique de la période secondaire. — Rétention biliaire dissociée. — Ethylisme. — Guérison par le novarsénobenzol.

S... Juliette, 22 ans, bonne de restaurant, ouvrière d'usine pendant la guerre, entre le 25 avril 1919, salle Sainte-Marie, pour ictère.

Antécédents héréditaires : Père mort d'un cancer de l'estomac ; mère morte d'une attaque.

Antécédents personnels : Rougeole dans l'enfance. Réglée à 17 ans. A 18 ans, la malade aurait une ulcération de la grande lèvre droite avec adénopathie inguinale, qui suppura pendant trois semaines, et pour laquelle un médecin, consulté, aurait fait le diagnostic de chancre mou. Quelques semaines plus tard, en 1916, elle entre à l'hôpital de Saint-Etienne pour plaques muqueuses buccales, et reçoit un traitement de 4 piqûres de néosalvarsan et 6 injections d'huile grise. Ultérieurement, quelques accidents cutanés nécessitent une nouvelle thérapeutique au novarsénobenzol (7 injections).

Le début de l'affection actuelle remonte à 4 ou 5 jours, époque à laquelle elle constate après une semaine de travail fatigant une coloration jaunâtre de ses conjonctives. Le lendemain, quoique lasse, elle continue son travail, ne se plaignant que de quelques nausées, et ce n'est que quelques jours plus tard qu'elle ressent une douleur épigastrique, à allure de crampe, uniquement localisée sur la ligne médiane, sans irradiations à l'épaule droite, sans vomissements.

L'ictère augmentant, et les forces diminuant, elle entre à l'hôpital.

A l'entrée : malade au visage coloré plutôt rouge que vraiment ictérique, mais les conjonctives sont très jaunes, la muqueuse buccale également. Le thorax et l'abdomen sont franchement colorés, ainsi que les membres inférieurs et les épaules, les avant-bras et les mains sont peu touchés,

Pas de xanthopsie, pas de prurit. On note au niveau du thorax, sous les seins et dans la région pectorale, des taches ombrées suspectes, qui apparaissent malgré l'ictère.

Tube digestif : Langue non saburrale, humide, avec sur le dos de la langue quelques taches de la grosseur d'une lentille où la muqueuse est plus lisse et plus rouge. La malade a déjà eu à ce niveau des accidents spécifiques avant son premier traitement.

L'abdomen est souple. Sensibilité diffuse à la pression, sans localisation spéciale. La matité hépatique est remontée, mais le foie ne déborde pas les fausses côtes. La rate n'est pas perçue. Au niveau de la région splénique, au-dessous des fausses côtes, s'aperçoivent quelques cicatrices superficielles laissées par les derniers accidents spécifiques.

A la région inguinale, à la place de l'ancien bubon, qui aurait complètement disparu, existe une grosseur du volume d'une noix, douloureuse à la palpation, la peau est un peu rouge à ce niveau. Tout cela serait apparu il y a 5 jours seulement.

Poumons : Rien de particulier, la respiration est seulement un peu rude dans toute l'étendue des deux poumons.

Cœur : Bruits à 70, réguliers. Pointe en position normale. Dans la région mésocardiaque et au foyer pulmonaire, les bruits sont légèrement voilés et soufflants, sans que le souffle ait aucun caractère organique. Rien à la pointe, rien au foyer aortique.

Système nerveux : Réflexes rotuliens et oculaires normaux.

Urines : Ictériques. Traces d'albumine. *Présence de pigments biliaires et absence de sels biliaires.*

Les selles sont normales, *non décolorées.*

L'examen de la muqueuse vaginale est négatif. On ne décèle pas d'accidents muqueux en évolution.

Le 6 mai 1919 : Depuis son entrée à l'hôpital, la malade a reçu deux injections de néosalvarsan de 0 gr. 30 et 0 gr. 45, la première le 29 avril, la seconde le 3 mai. On note une amélioration nette de l'état de la malade. La peau et les muqueuses sont beaucoup plus jaunes. *Les urines contiennent seulement des traces de pigments* (le 3 mai 1919),

Le 7 mai : troisième injection de néosalvarsan (0 gr. 60).

Examen des urines : Présence de pigments et absence de sels biliaires.

L'examen a été pratiqué à *cinq ou six reprises*.

A la suite de trois injections de novarsénobenzol, l'ictère a nettement rétrocedé, les traces d'albumine du début n'ont pas été retrouvées.

Le 13 mai : La malade est dirigée sur Saint-Pothin pour traitement d'un bubon chancrelleux.

OBSERVATION XV

Cholécystite aiguë chez une lithiasique. — Rétention biliaire dissociée au profit des pigments.

M^{lle}. Marie, 49 ans, entre le 23 avril 1920, dans le service du Docteur Bouchut, venant de chirurgie où elle était hospitalisée pour douleurs abdominales.

Antécédents héréditaires : Mère morte de néoplasme de l'orbite. Un frère décédé à 25 ans de tuberculose pulmonaire.

Antécédents personnels : Aurait eu la variole dans sa première enfance. Régliée à 20 ans ; pas de fausse couche. Ménopause à 41 ans, sans incidents. Depuis plus de 20 ans, la malade souffrirait d'algies diverses à localisation articulaire qui ne l'ont contrainte qu'une seule fois à garder le lit.

L'affection actuelle a débuté il y a 15 jours par de violentes douleurs abdominales, avec pendant 3 jours vomissements fréquents, constipation opiniâtre, sans selles, ni expulsion de gaz. Hospitalisée dans le service du Docteur Desgouttes, elle a, à l'entrée, une température à 39°5 ; à la suite du repos, diète et glace, sur l'abdomen, les douleurs se calment, les vomissements cessent, la température baisse, et la malade entre dans la salle de médecine.

A l'entrée : Malade a bon état général, avec ictère très frustre, légère coloration sublinguale, et teinte très légèrement jaunâtre du visage. Les douleurs abdominales sont apaisées et ne se produisent plus que dans les efforts de toux,

L'abdomen est souple, avec seulement une légère défense dans la région hépatique. Le point cystique est douloureux à la pression. Le foie est difficilement palpable en raison de l'épaisseur de la paroi, paraît néanmoins augmenté de volume. La rate n'est pas perçue.

Pas d'autres points douloureux.

Rien de particulier à noter à l'examen des autres organes : cœur, poumons, réflexes normaux.

Urines : Ni sucre, ni albumine. Les éléments biliaires n'ont pas été recherchés le jour de l'entrée.

Le 26 avril 1920 (Docteur Bouchut). — A l'entrée, la malade avait 39°4, la température est descendue progressivement à la normale. Il s'est agi certainement de cholecystite aiguë, car à l'heure actuelle encore, la douleur vésiculaire est diffuse du fait de la réaction péritonéale de voisinage. Le foie paraît déborder assez nettement et on a l'impression en outre de sentir la vésicule qui paraît distendue.

La crise actuelle a été précédée de légères douleurs intermittentes dans l'hypocondre droit depuis plusieurs mois, on a donc à faire à une poussée de cholecystite aiguë chez une lithiasique, cholécystite accompagnant peut-être une distension vésiculaire par un calcul formant clapet dans le cystique.

Le 28 avril 1920 : Etat stationnaire, cependant depuis deux jours, la température est remontée un peu ; on a plus nettement encore aujourd'hui l'impression de grosse vésicule.

Le 1^{er} mai 1920 : *Urines* : *Pigments biliaires assez abondants. Pas de sels biliaires.*

Le 3 mai 1920 : La température n'est pas encore retombée à la normale. La région vésiculaire reste tuméfiée, douloureuse et la douleur à la pression paraît plus diffuse.

Le 4 mai 1920 : *Urines* : *Recherches de pigments négative. Recherche des sels négative.*

Le 7 mai 1920 : La température est ce matin à 37°. Le ventre est infiniment moins douloureux, mais on perçoit encore le vésicule qui paraît avoir diminué de volume.

Le 24 mai : La malade sort guérie.

OBSERVATION XVI

Sténose pylorique par néoplasme gastrique. — Intervention (anastomose). — Ictère consécutif (rétention dissociée).

B... J.-Claude, 68 ans, entre le 15 mai 1922, dans le service de M. le Docteur Bouchut, pour troubles gastriques.

Rien de particulier à retenir dans les antécédents héréditaires ou collatéraux.

Personnellement, le malade n'accuse qu'une « fluxion de poitrine » à l'âge de 40 ans. Il nie tout éthylisme et toute spécificité.

L'affection qui l'oblige à entrer à l'hôpital, remonterait à un an et aurait débuté par une sensation de pesanteur gastrique post-prandiale avec apparition rapide de vomissements alimentaires 4 à 5 heures après les repas et qui marquent la fin du malaise. Après une phase d'augmentation en nombre, les vomissements s'espacent, et à l'entrée, ils auraient disparu depuis un mois. L'interrogatoire révèle peu d'autre chose ; pas de mœlena constaté, pas d'inappétence, pas de perte de poids notable.

A l'entrée : Il s'agit d'un homme âgé, au teint jaunâtre, peu amaigri et qui souffre après ses repas.

L'examen somatique permet de constater du clapotage à jeûn, une rétention de 500 grammes de liquide épais brunâtre, malodorant, contenant encore des particules alimentaires, retirées par cathétérisme. Pas d'autres signes cliniques objectifs de sténose pylorique, et à part une alternance nette, on ne note rien de spécial aux viscères. Les urines sont normales, ne contiennent ni sucre, ni albumine.

Le chimicisme gastrique à jeun et après repas d'épreuve montre de l'hypochlorhydrie avec présence d'acide lactique. La radioscopie ne permet pas de distinguer le pylore, il y a une notable quantité de liquide à jeûn.

Le 19 mai (Docteur Bouchut) : En résumé : néoplasme à forme pylorique ou juxta-pylorique, avec dilatation, vomissements, amaigrissement modéré. Le malade présente, en outre, de l'arythmie complète à type de fibrillation sans tachy-

cardie marquée, sans signe d'insuffisance cardiaque, sans albuminurie, sans hypertension.

Le 26 mai : Le malade est opéré dans le service du Docteur Desgouttes : Néoplasme pylorique assez limité, mais adhérent en arrière. Anostomose classique.

Le 4 juin : De retour dans le service, le malade va bien, digère bien, mais reste pâle et las et présente de l'ictère apparu quelques jours après l'intervention.

Le 17 juin : Analyse d'urines (Pharmacie). Volume 2.100.

Pas d'albumine.

Pigments biliaires : réaction fortement positive.

Sels biliaires : réaction négative.

Urobiline : réaction négative.

Le 28 juin : Analyse d'urines.

Pigments biliaires : réaction positive.

Sels biliaires : néant.

Urobiline : néant.

Le 3 juillet : Les matières sont franchement décolorées ; les urines contiennent des pigments biliaires. Le malade a un léger prurit. Pas de bradycardie, mais seulement quelques extrasystoles.

Le 5 juillet : Analyse d'urines.

Pigments biliaires : réaction positive.

Sels biliaires : réaction négative.

Urobiline : réaction négative.

Le 29 juillet :

Albumine : néant.

Sucre : néant.

Pigments biliaires : présence.

Sels biliaires : réaction négative.

Urobiline : réaction négative.

Le 4 août : Ictère progressif ; décoloration complète des matières, avec, à chaque examen, *présence de pigments biliaires dans les urines et absence de sels*. Il s'agit donc, chez un homme atteint d'ictère par rétention (qui devrait être théoriquement total), de *rétention biliaire dissociée*.

Le 6 août : Recherche négative des acides biliaires dans les selles.

Le malade a quitté le service pour rentrer chez lui. Pas de nouvelles ultérieures de l'évolution de son affection.

II. — Rétentions biliaires dissociées au profit des sels

OBSERVATION XVII

Lithiase vésiculaire. Etat névropathique. Réaction de Hay positive dans les urines, avec présence abondante d'acétone, sans glycosurie, ni pigments, ni urobiline.

D... Lucie, 29 ans, employée, entre le 17 juillet 1924, dans le service de M. Bouchut, venant de chirurgie, où elle était entrée, il y a huit jours, avec des signes de perforation d'ulcère de l'estomac. Mise à la glace et à la diète hydrique, la malade a vu ses vomissements disparaître, mais la douleur n'a été que très partiellement atténuée.

Antécédents héréditaires : Son père, depuis une congestion pulmonaire déjà ancienne, toussé et crache abondamment. Une sœur morte en très bas âge, d'affection indéterminée ; quatre autres vivantes et bien portantes.

Antécédents personnels : Coqueluche dans l'enfance ; à 11 ans, « fluxion de poitrine », suivie de « rougeole » et de « jaunisse ». Depuis, elle toussé presque tous les hivers. Appendicite à 21 ans.

Il y a six ans, à 23 ans, la malade éprouve brusquement, deux à trois heures après son repas de midi, une douleur vive à la région épigastrique, douleur irradiée entre les deux épaules et d'une grande intensité. Ces crises se répètent après chacun de ses repas, survenant de préférence entre 3 et 4 heures de l'après-midi. Elles s'accompagnent de vomissements glaireux et alimentaires, mais la malade n'a jamais remarqué, à cette époque, la présence de sang. Pendant six mois, elle est traitée à l'Hôtel-Dieu, dans les services de MM. les Docteurs Leclerc et Cade. Là, elle reprend assez rapidement des forces et du poids. Dans les mois ultérieurs, la malade

ne se tient pas strictement à son régime. Elle n'éprouve que quelques douleurs intermittentes et passagères, et jusqu'à sa deuxième crise ne présente rien d'anormal.

C'est en 1922 que se place le deuxième épisode aigu, plus intense, plus douloureux et plus dramatique que le premier. Depuis quelques jours, les douleurs se faisaient plus vives après les repas, lorsqu'un soir, vers 6 heures, la malade éprouve une nausée, a un renvoi et vomit une assez grande quantité de sang ; sang franchement rouge, spumeux, où il ne semble pas y avoir eu de débris alimentaires. Le lendemain, cette même hémorragie se reproduit, après l'ingestion d'une boisson chaude, et dans les jours qui suivent, pendant dix à douze jours, la malade, à l'occasion d'une petite toux, crache du sang pur. Il semble, par les caractères et la répétition de ces accidents, s'agir plutôt d'hémoptysie que d'hématémèse, et, d'autre part, la malade déclare qu'à cette époque elle aurait été soignée, à Saint-Etienne, dans le service du Docteur Bérard, pour « ulcère gastrique et hémoptysie ». Elle reste trois mois à l'hôpital et, comme lors de son précédent séjour, glace sur l'abdomen, diète hydrique et régime l'améliorent considérablement.

Enfin, depuis cinq mois, les douleurs reprennent et vont en s'exagérant. Elles surviennent le matin, à 10 heures, et dans l'après-midi, à 4 heures. Ces derniers temps, elles surviennent également la nuit ; elles s'accompagnent de vomissements, après lesquels la malade est soulagée. Il y a huit jours, les douleurs se faisant intolérables, elle voit un médecin qui lui conseille le repos. Elle continue cependant son travail, et, le même soir, est prise tout à coup d'une douleur atroce, transfixiante et syncopale, qui, du creux épigastrique, semble la traverser dans le dos ; elle tombe sans connaissance. Pas de vomissement, pas d'hémorragie. Mais, le lendemain, elle vomit un peu de lait qu'elle avait essayé de prendre ; et, il y a cinq jours, à l'hôpital, dans le service du Docteur Desgouttes, vomit, un matin, un liquide verdâtre, amer, d'odeur nauséuse, qui a peut-être été un vomissement fécaloïde. Toujours soumise à la glace et à la diète hydrique, la malade n'a plus revomi et ses douleurs se sont calmées ; de temps à

autre, elle accuse encore des douleurs dans le dos. La malade n'a jamais remarqué de sang dans ses matières.

A l'entrée : On est en présence d'une malade affaiblie et amaigrie ; elle aurait perdu 7 kilos en quatre mois. Elle tousse très peu en ce moment et éprouve surtout une grande lassitude. La température est à 37°, mais, il y a deux jours, a présenté un clocher à 39°.

L'examen de l'abdomen montre :

Dans la région épigastrique, une zone douloureuse, au niveau de laquelle on croit sentir profondément, sous le grand droit, une induration profonde, mais sans limites précises et sans caractères particuliers. A gauche de la ligne médiane, l'aorte bat fortement.

Le foie n'est pas gros ; la rate n'est pas perçue.

Aux poumons, le murmure est partout normal et, ni en avant, ni en arrière, on ne trouve de bruits surajoutés. On ne retrouve rien qui puisse expliquer, aujourd'hui, l'hémoptysie d'il y a deux ans, si vraiment il y eut hémoptysie.

Au cœur : Pointe dans le quatrième espace, en dedans de la ligne mamelonnaire. Choc vif de la pointe. Bruits normaux. Pas de souffle.

Les réflexes tendineux sont conservés.

Les pupilles réagissent bien à la lumière.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

Le 19 juillet (Docteur Bouchut) : L'histoire ci-dessus évoque davantage l'idée de colique vésiculaire, à type gastralgique, que celle d'un ulcus, pour les raisons suivantes :

1° La rareté des crises douloureuses (trois cycles seulement en six ans).

2° Pendant le cycle douloureux, les crises ne sont pas quotidiennes ; il y a fréquemment des accalmies d'un jour ou deux.

3° Les douleurs n'ont jamais été calmées par le bicarbonate et la prise des aliments semble bien les exagérer ; la malade est calmée surtout par les cachets de « Kalmine ».

4° Au cours de cette dernière crise, la malade a eu, au moins, un clocher thermique à 39°.

5° Enfin, on constate, à l'entrée, des reflets jaunâtres des téguments, des conjonctives et des muqueuses.

Les vomissements qui survenaient, au cours des crises, étaient surtout bilieux, amers, plutôt qu'acides.

Quant au vomissement, il semble qu'on doive plutôt l'interpréter comme une hémoptysie.

Examen des urines (M. Dubreuil, pharmacien adjoint).

Albumine : néant.

Glucose : néant.

Pigments biliaires : néant.

Sels biliaires : réaction positive.

Urobiline : néant.

Acétone : réaction très positive (+ + +).

Le 21 juillet : L'acétone est toujours extrêmement positive.

Weber (selles) négatif.

Le 23 juillet : Radioscopie. — Thorax normal. Estomac allongé, étiré, vide, à jeun, descendant jusqu'au pubis, avec duodénum en place, assez haut par rapport au bas-fond. Pas de dilatation. Contractilité assez vive sur la grande et la petite courbure, sans spasme localisé, sans point douloureux ailleurs qu'au creux épigastrique. Evacuation normale, non accélérée. Motilité normale.

Le 29 juillet (Docteur Bouchut) : L'évolution semble confirmer le diagnostic de lithiase vésiculaire. La température reste toujours un petit peu anormale, mais la vague teinte subictérique notée à l'entrée a disparu. L'état général est meilleur et les phénomènes douloureux ont cessé. Il faut ajouter que l'élément organique se complète d'un état névropathique qui entre pour une bonne part dans l'intensité et la prolongation des phénomènes douloureux.

Le 2 août : Disparition de l'acétone dans les urines. La réaction de Hay est négative.

La malade quitte le service le 24 septembre.

OBSERVATION XVIII

Lithiase vésiculaire, avec distension de la vésicule. Rétention dissociée au profit des sels biliaires. Intervention ; cholécystectomie.

P..., née S... Françoise, 51 ans, tisseuse, entre le 8 décem-

bre 1923, pour crises douloureuses fréquentes localisées à la région sous-hépatique.

Rien à retenir des antécédents. Pas de maladies graves. Trois grossesses et pas de fausse couche.

A part quelques troubles digestifs vagues, la malade s'est toujours bien portée jusqu'en 1922.

En novembre 1922, éclate une crise douloureuse brutale, survenant trois ou quatre heures après le repas, avec douleur localisée à l'hypocondre droit ; la crise se termine par un vomissement bilieux et une émission d'urines foncées. Ce syndrome se répète fréquemment, à peu près toutes les semaines, jusqu'en janvier, où il atteint son paroxysme ; aux symptômes précédents s'ajoutent l'irradiation douloureuse à l'épaule droite, des frissons violents, avec claquement de dents. La température n'a pas été prise à cette époque. Jamais d'ictère après les crises.

Après chaque crise, cependant, l'examen aurait décelé l'apparition d'une tuméfaction vésiculaire qui, au début, disparaissait rapidement, mais qui, depuis un mois, ne disparaît plus complètement.

A l'entrée : malade pâle ; léger amaigrissement, avec asthénie. La langue est saburrale.

Abdomen : Souple, non tendu. A droite, à quatre travers de doigt de l'ombilic, au-dessous du rebord costal, on sent une masse superficielle, piriforme, régulière, paraissant lisse, de la grosseur d'un œuf environ, dure, rénitente, douloureuse à la pression. Il est difficile de suivre, en haut, cette tuméfaction. A la pression, on ne détermine pas de point douloureux net ; on délimite seulement une zone assez large au niveau et tout autour de la tuméfaction, où la pression est douloureuse.

A gauche et à droite, dans les fortes inspirations, on sent le pôle inférieur du rein.

Rien aux poumons, rien au cœur. La tension est à 100/65.

Rien au système nerveux.

Urines : Ni sucre, ni albumine.

Ni pigments, ni sels biliaires.

Le 11 décembre 1923 (Docteur Bouchut) : En résumé, symptômes de lithiase vésiculaire remontant à un an environ,

évoluant sans ictère, à peu près sans température et réalisant le syndrome dit *hydropisie intermittente de la vésicule*. On perçoit, le matin, la vésicule avec une grande netteté, en forme d'aubergine, soulevée par la main lombaire, à peu près indolore.

Quelques réserves sont à faire et l'hypothèse d'épithélioma vésiculaire avec lithiase est à soulever, à cause de l'apparition assez tardive de l'amaigrissement ; mais on ne peut pas l'affirmer.

Le 12 décembre : Rien de notable à la radioscopie.

Le 13 décembre : Urines :

Pas de pigments biliaires.

Pas d'urobiline.

Présence de sels biliaires.

Le 20 décembre : Depuis son entrée dans le service, la malade n'a pas eu de crises douloureuses nouvelles ; la température est normale. On sent toujours la vésicule biliaire.

La malade passe dans le service du Docteur Desgouttes.

Le 21 décembre : Intervention (Docteur DESGOUTTES). Ablation de la vésicule, qui est grosse ; ses parois sont épaissies, aucune adhérence. La vésicule contient un liquide blanchâtre, muqueux et des calculs de la grosseur d'une noisette, l'un d'eux se trouve au niveau du col, enclavé dans le bassin.

Examen histologique : Vésicule blanche.

L'épithélium de revêtement a disparu, il n'en persiste que quelques fragments. La paroi est très épaissie, scléreuse, avec des vaisseaux atteints d'endartérite et des veines dilatées.

OBSERVATION XIX

Lithiase biliaire. Rétention dissociée.

(Réaction de Hay positive dans les urines, sans pigments, ni urobiline.)

F... Annette, femme de ménage, 36 ans, entre le 21 septembre 1924, dans le service de M. le Docteur Bouchut, pour douleurs hépatiques.

Rien dans les antécédents.

La malade fait remonter le début de l'affection actuelle à 1911, c'est-à-dire quelques mois après la naissance de son deuxième enfant. A cette époque, elle souffre de l'estomac (douleurs sourdes, pesanteur, malaises mal caractérisés). En 1915, ces symptômes se précisent ; elle accuse alors des douleurs vives au creux épigastrique, douleurs survenant une ou deux heures après chacun de ses repas et suivies ou accompagnées de vomissements purement alimentaires. La malade réduit alors son alimentation. Depuis deux ans, ces douleurs s'accompagnent, en outre, d'une sensation de faim et, pour la première fois, apparaissent d'autres symptômes. La malade se plaint de douleurs dans le côté droit, s'irradiant à l'épaule, bientôt suivies d'un grand frisson, avec sensation de froid, et le lendemain est régulièrement marqué par l'apparition d'une poussée d'ictère (conjonctives jaunes, lèvres pâles, urines hypercolorées. La malade n'a jamais fait attention à ses matières). Ces troubles, qui accompagnent presque régulièrement l'apparition des règles, sont également provoqués par certains aliments, en particulier les graisses, les œufs. Ces épisodes douloureux durent rarement plus d'un jour et sont séparés entre eux par des intervalles variables. Cependant, la malade continue toujours à éprouver des digestions pénibles, des douleurs épigastriques, une grande sensation de faim qui marque souvent pour elle le début d'un épisode plus aigu. Enfin, au cours de ce dernier mois, par deux fois, ces vomissements ont été marqués par la présence de sang, le dernier en particulier, le 12 septembre, où l'hématémèse semble avoir été assez abondante.

A l'entrée : L'état général est peu touché ; malade un peu affaiblie et amaigrie. Température : 37°5.

L'examen de l'*abdomen* ne permet de sentir ni le foie, ni la rate. La palpation de la région hépatique révèle des points douloureux difficiles à localiser. La malade semble souffrir surtout de la région vésiculaire ; la vésicule n'est cependant pas perçue ; dans les inspirations profondes, les doigts repliés en crochet, sous le bord inférieur du foie, réveillent la douleur. Rien au point cholédocien.

Douleur vague au creux épigastrique ; de même, légère

douleur dans la fosse iliaque droite, dans la région appendiculaire. Ces douleurs provoquées s'accompagnent d'irradiations atypiques vers la racine des cuisses.

Le reste de l'examen viscéral est négatif.

Cœur : Pointe difficile à localiser, mais bruits normaux.
Tension : 130/80.

Poumons : Bien que la malade prétende tousser tous les hivers, l'examen ne relève que des signes discrets aux bases de broncho-alvéolite.

Du côté de l'*appareil digestif*, tout semble normal, peut-être légère constipation.

Système nerveux : Réflexes tendineux (rotuliens et achilléens) sont normaux ; les pupilles réagissent bien aux deux modes.

Les *urines*, après *examen* négatif dans le service, sont envoyées à la pharmacie, pour examen plus complet.

Le 24 septembre : Radioscopie. — Estomac ayant évacué la presque totalité de son contenu deux heures après l'ingestion. Il est normal à tous les points de vue. Point douloureux sus-costal, à trois centimètres au-dessus du bulbe duodénal, qui est normal.

Le lendemain matin, l'intestin est encore plein de baryte.

Le 25 septembre : Examen des urines.

Pas d'albumine.

Pas de glucose.

Présence de sels biliaires.

Absence de pigments.

Absence d'urobiline.

Pas d'acétone.

L'histoire ci-dessus (Docteur Bouchut) est celle d'une lithiase biliaire remontant à plusieurs années, qui s'est manifestée au début par des troubles gastralgiques, et, maintenant, par des signes beaucoup plus classiques ; mais, toujours, ces crises ont été intermittentes, avec de longues accalmies. La malade n'a pas eu d'hématémèse, mais seulement quelques filets de sang dans les derniers vomissements. A signaler l'apparition des crises au moment des époques, et le début, il y a onze ans, à la suite d'une grossesse. On

constate, actuellement, un point douloureux vésiculaire et des sels biliaires dans les urines.

Le 2 octobre 1924 : Dosage de la cholestérine dans le sang : 0 gr. 40 pour 1.000.

Le 23 octobre : La malade quitte le service très améliorée. Elle n'a pas eu ses règles le mois dernier. Un examen gynécologique montre une annexe droite un peu douloureuse. (La malade a eu, il y a dix ans, une salpingite.)

OBSERVATION XX

Ulcus gastrique. Rétention biliaire dissociée au profit des sels.

E... Gaston, 47 ans, voyageur, entre le 5 septembre 1922, pour troubles dyspeptiques et vomissements.

Rien de particulier à signaler dans les antécédents. Le malade commence à souffrir vers l'âge de 26 ans. Longtemps après les repas, apparaissait une douleur dans le côté droit, bientôt suivie de vomissements liquides, clairs, colorés en vert par de la bile et contenant quelques débris alimentaires. Mobilisé, il fut évacué pour des coliques fréquentes, douloureuses, toujours à horaire tardif, terminées par des vomissements colorés en vert, et que le malade provoquait, au besoin, pour calmer sa douleur ; en même temps, constipation opiniâtre, les selles, noirâtres, n'ont jamais été décolorées. Les urines auraient, à ce moment, présenté une coloration acajou.

Ultérieurement, ces crises se répètent, avec des alternatives de rémission et de rechutes ; la durée de la crise douloureuse s'étend de quelques semaines à deux mois (la plus longue).

C'est pour une réapparition des douleurs, survenue il y a quinze jours, que le malade entre à l'hôpital.

A l'entrée : Etat général assez bon, malgré un léger amaigrissement. Le malade se plaint de crises douloureuses à type tardif, avec vomissement et alternative de diarrhée et de constipation.

L'examen viscéral est négatif; abdomen souple, non dou-

loureux. A signaler seulement une *bradycardie* à 58. Tension: 95/60.

Les examens d'urines ne mentionnent pas la présence d'éléments biliaires.

La radioscopie montre un estomac en position normale, non dilaté, hypertonique, évacuation pylorique particulièrement énergique.

Chimisme gastrique	0,22 p. 1.000
Acides de fermentation	0,07 p. 1.000
Acidité totale	0,66 p 1.000

On pose le diagnostic d'ulcus chronique, avec évacuation un peu rapide. Quelques Weber positifs. Amélioration par le traitement approprié.

Le 29 octobre 1923 : Le malade fait un nouveau séjour, présentant toujours les mêmes symptômes : douleur à horaire tardif.

Rien d'autre à noter ; *bradycardie* à 41.

L'examen des urines montre :

Pigments biliaires : réaction négative.

Sels biliaires : réaction positive faible.

Urobiline : réaction négative.

Deux examens radioscopiques font constater les mêmes signes que précédemment, c'est-à-dire l'existence de contractions fortes et profondes sur les grande et petite courbures, sans points douloureux, sans diverticules. Evacuation rapide, deux heures après ingestion ; la baryte se trouve dans le grêle et dans le cœcum.

23 novembre : Amélioration par le traitement de l'ulcus ; le malade quitte le service.

OBSERVATION XXI

Ulcus duodénal

G... Jean-Pierre, 30 ans, entre le 16 juillet 1922, dans le service de M. Bouchut. A fait déjà un séjour antérieur pour bronchite grippale.

Le malade revient à l'hôpital pour douleurs gastralgiques.

Ces douleurs auraient débuté en 1918, pendant les chaleurs, consistant surtout en sensation de crampes localisées au niveau du creux épigastrique, sans irradiations dorsales survenant une heure après les repas. Ces douleurs n'étaient pas très intenses, n'obligeant pas le malade à cesser son travail et avaient environ une durée d'une heure. Il faut remarquer que ces douleurs n'étaient pas toujours post-prandiales, mais survenaient parfois le matin, à jeun, vers 11 heures, et cessaient dès l'ingestion des repas. Ces douleurs ont cessé pendant l'hiver 1918, sans que le malade n'ait suivi un traitement.

Elles réapparaissent en janvier 1923, d'une durée de quinze jours, avec les mêmes caractères, mais avec, cette fois-ci, une sensation de ballonnement, de brûlure dans l'estomac et renvois acides. Ces crises s'accompagnent d'un léger ictère. Il suit un traitement et tout rentre dans l'ordre.

Il y a un mois, les mêmes douleurs réapparaissent, avec, en plus, un point dorsal. Dans cette nouvelle crise, il faut noter l'apparition d'un vomissement alimentaire journalier, se produisant cinq à six heures après les repas. Le malade dit que, lorsqu'il souffre, l'ingestion de liquide ou d'aliments fait cesser la douleur.

Le malade, sur les conseils de M. Bouchut, rentre dans le service.

A l'entrée : Malade de petite taille, paraissant avoir un bon état général ; il aurait cependant maigri, ces temps derniers, de 500 grammes.

A l'examen,

Appareil digestif : Langue saburrale. L'exploration abdominale révèle un ventre souple, un peu ballonné cependant. La palpation y décèle un point douloureux, nettement localisé au niveau du creux épigastrique, sans irradiation. Point de douleur au point cholédocien, ni au point vésiculaire, ni au point de Muc-Druncy. Pas de péristaltisme. Le foie et la rate ne sont point perçus.

Aux poumons : Pas de diminution de la sonorité ni des vibrations. Il faut noter cependant, en arrière, à l'auscultation du sommet gauche, quelques bruits adventices, augmentés par la toux, inspiratoires et expiratoires à l'allure de

frottement. De même, à la base gauche, on entend les mêmes bruits adventices. A la base droite, on retrouve les mêmes bruits, mais moins nombreux. Rien en avant.

Au cœur : Pointe dans le quatrième espace. Les bruits sont bien frappés. Il semble cependant que le premier bruit est un peu soufflant.

Système nerveux : Rien à signaler. Les réflexes rotuliens existent. Les pupilles réagissent.

Urines : Pas de sucre, pas d'albumine.

Radioscopie. — Baryte à 7 heures. Examen à 10 heures. Elle est tout entière dans le cœcum et la fin du grêle. Quantité notable de liquide d'hypersécrétion. Après nouvelle baryte, estomac de forme normale, avec contractabilité normale, sans spasme. Duodénum très visible, avec point douloureux très net à la pression au niveau du premier coude, où l'ombre paraît un peu anormale, irrégulière, mais pas de façon permanente. Pas de stase duodénale.

18 juillet : Weber positif.

19 juillet : Cathétérisme de l'estomac.

On retire la valeur d'un verre et demi à expérience d'un liquide verdâtre. On lui donne alors un repas d'épreuve et on fait, trois quarts d'heure après, une ponction gastrique. On retire un verre et demi à expérience de liquide.

On envoie à la pharmacie, à fin d'analyse.

21 juillet : Analyse du liquide d'hypersécrétion retiré à jeun :

Sels biliaires : positif.

Pigments biliaires : positif.

Acidité totale : 3 gr. 13.

— libre : 2 gr. 42.

— organique : 0 gr. 51.

— de fermentation : 0 gr. 14.

Chimisme gastrique :

Acidité totale : 3,50 p. 1.000 en Hcl.

— libre : 2,62 p. 1.000 en Hcl.

Analyse d'urines :

Pigments : réaction négative.

Sels biliaires : réaction positive.

Urobiline : réaction négative.

29 juillet : Weber négatif.

29 juillet : Weber négatif.

30 juillet (Docteur Bouchut) : Le diagnostic pouvait hésiter entre le syndrome gastrique d'origine vésiculaire ou ulcère gastrique.

En faveur du premier, on pouvait invoquer un ictère léger, mais net, survenu au cours d'une période (janvier dernier). En faveur de l'ulcère gastrique plaident des raisons plus nombreuses, qui sont :

1° Les bons effets du régime et de la médication alcaline et du kaolin ;

2° Une abondante hypersécrétion à jeun ;

3° Une hyperchlorhydrie assez considérable.

Le point douloureux constaté à la radiographie au niveau du premier coude duodénal n'est pas un argument décisif en faveur de l'ulcère, car on pourrait l'interpréter comme un point vésiculaire. Depuis l'entrée, un seul Weber positif.

27 juillet : Weber négatif.

28 juillet : Weber négatif.

1^{er} août : Radioscopie. Mêmes constatations, mêmes anomalies de l'ombre duodénale, dont le coude apparaît sous forme d'un mince trait noir, un peu irrégulier, dont la baryte, en dehors des passages laisse des traces.

3 août : Le malade demande à sortir. Il a été très amélioré par le kaolin et les alcalins. Il continuera chez lui.

III. — Rétentions biliaires latentes Sels et urobiline

OBSERVATION XXII

(Très résumée)

Lithiase vésiculaire, Rétention biliaire latente.

E... Antoine, 49 ans, argentier, entre le 25 octobre 1922, pour lithiase vésiculaire typique, avec crises survenant en séries et très caractéristiques et coupées d'assez longues

accalmies. On ne sent pas la vésicule, mais la pression au point cystique et à l'épigastre est très douloureuse.

Pouls lent à 60. Pas de subictère, pas de prurit.

Le 26 octobre : Urines : Présence d'urobiline, présence de pigments.

Le 27 octobre : Urines : Urobiline et sels biliaires, sans pigments.

Au cours de séjours ultérieurs, cette rétention n'a plus été retrouvée.

OBSERVATION XXIII

(Très résumée)

Lithiase biliaire. Rétention latente.

M... Claudine, 54 ans, entre le 22 août 1921, pour une crise de colique hépatique ; long passé lithiasique de la malade.

A l'examen : teinte subictérique des téguments et des muqueuses, avec foie un peu gros.

Urines : Pas de pigments.

Présence d'urobiline et d'acides biliaires.

Acide glycuronique : réaction fortement positive.

Choc hémoclasique digestif ;

Nombre de globules blancs (à jeun), 9.300.

Nombre de globules blancs après ingestion de 300 gr. de lait, 9.460.

OBSERVATION XXIV

(Très résumée)

Lithiase biliaire. Signes d'obstruction cholédocienne avec fièvre hépatalgique

M... J..., 39 ans, entre le 9 juillet 1922, pour ictère avec rétention datant de huit jours, avec *pigments et sels biliaires* dans les urines. Prurit, sans bradycardie. La cause de cet ictère est une lithiase cholédocienne, avec arrêt d'un calcul

dans le cholédoque. Depuis quelques mois, la malade a des accès subintrants et elle présente de la fièvre hépatalgique, avec frissons, sueurs, survenant par paroxysmes. Actuellement, la langue est sèche, rôtie, les urines sont rares. La température, qui était de 40°, est tombée à 37°2.

11 juillet : *Urines* :

Sels biliaires : traces.

Pigments : réaction négative.

Urobiline : présence.

OBSERVATION XXV

(Très résumée)

Lithiase avec crise douloureuse. Rétention biliaire latente.

B... Jeanne, 30 ans, entre le 28 juillet 1922, pour crise d'appendicite. On se trouve, en effet, en face d'une femme qui présente une crise douloureuse abdominale, avec légère élévation thermique, et qui, jadis, en a présenté d'analogues. Ces crises rappellent la colique appendiculaire. En réalité, la fosse iliaque droite est entièrement souple et indolore et, d'autre part, on trouve un point vésiculaire très douloureux qui, rapproché des caractères de la crise, impose le diagnostic de lithiase vésiculaire.

Urines : Pas de pigments ; présence d'acides biliaires ; présence d'urobiline.

OBSERVATION XXVI

(Très résumée)

Lithiase biliaire avec ictère passager

G... Blandine, 40 ans, entre le 25 juin 1921, pour affection hépatique. A présenté manifestement des signes de lithiase biliaire, avec crises douloureuses d'obstruction des voies biliaires ; les matières auraient été complètement décolorées ; actuellement, elles ont une teinte normale. L'ictère,

d'ailleurs, s'atténue rapidement. La malade n'a eu ni bradycardie, ni prurit.

Urines : Présence de sels biliaires et d'urobiline, sans pigments.

Choc hémoclasique digestif :

A jeun : globules blancs. 9.300.

Après absorption de 300 gr. de lait : 5.200.

OBSERVATION XXVII

(Très résumée)

Scélérose pulmonaire diffuse avec emphysème et accès d'asthme. Lithiase biliaire avec poussée de cholécystite. Rétention biliaire latente. Foie gros, éthylisme, cirrhose probable.

D... Germain, 66 ans, entre, le 6 novembre 1922 pour douleurs thoraciques avec irradiations dans les deux bras.

De l'histoire complexe du malade, on retient 3 points :

1° L'existence d'une scélérose pulmonaire diffuse avec emphysème et quelques accès d'asthme.

2° Un éthylisme ancien avec foie gros et compact, probablement cirrhotique.

3° L'apparition de crises douloureuses, à point de départ épigastrique, irradiations au thorax, avec périodes de troubles digestifs. Ces crises sont rattachées, d'après la description de l'une d'entre elles, survenue dans le service, à des manifestations de lithiase biliaire.

Urines : Présence de sels et d'urobiline, sans pigments.

OBSERVATION XXVIII

(Très résumée)

Ictère congénital et familial à poussées successives, sans hépatomégalie, ni splénomégalie, sans hémolyse. Doigts hippocratiques. Rôle de l'élément émotif dans l'apparition

de l'ictère. Rétention totale au début; ultérieurement, rétention latente.

F... F., 25 ans, entre le 1^{er} juin 1922, pour ictère chronique.

A l'entrée : *urines* : présence de pigments et sels biliaires.

Deux autres examens ont décelé la *présence de sels et d'urobiline* sans pigments.

OBSERVATION XXIX

Gros foie dur, régulier. Léger subictère. Ethylisme. Cirrhose hypertrophique. Rétention biliaire latente.

D... Emilie entre, le 31 janvier 1922, pour troubles gastriques. Cirrhose hypertrophique avec très gros foie lisse, régulier, sans ascite et sans splénomégalie. Il semble que l'éthylisme soit à écarter, mais avec quelques réserves. Il reste comme cause très plausible la syphilis, dont témoignaient deux fausses-couches et un enfant né avant terme avec un ictère. Quant à la bacillose, on n'en trouve vraiment pas de signes; il faut toutefois retenir une phlegmasie pleuro-pulmonaire qualifiée de pleurésie sèche et d'ailleurs assez aiguë il y a 13 ans.

Trois examens successifs d'urines ont montré, toujours :

Présence de sels et d'urobiline, sans pigments.

OBSERVATION XXX

(Très résumée)

Ethylisme, cirrhose hypertrophique avec ascite. Rétention biliaire latente.

D... Jean-Benoît, 62 ans, entre le 15 mai 1923 pour ascite. Cirrhose hypertrophique avec ascite d'origine éthylique. Le foie paraît très dur, mais régulier autant qu'on puisse en juger à travers l'ascite. Le malade accuse quelques troubles digestifs, sans grand caractère et rien ne permet de s'arrêter au diagnostic de néoplasme.

Urines : Présence d'urobiline et de sels biliaires. Absence de pigments.

OBSERVATION XXXI

(Très résumée)

Abcès amibien du foie (autochtone) ayant longtemps passé inaperçu. Guérison par ponctions et émétine. Rétention biliaire latente, puis urobilinurie isolée.

B... Jean-Marie, 53 ans, entre le 11 juin 1922 pour douleur dans l'hypocondre droit et température. Examen clinique, ponction, contrôle bactériologique (présence de kystes amibiens) font faire le diagnostic.

Urines à l'entrée : sels et urobiline sans pigments.

Ultérieurement : urobiline, sans sels, ni pigments.

OBSERVATION XXXII

(Très résumée)

Troubles gastriques d'ordre névropathique. Grosse surélévation du diaphragme droit faisant suspecter un kyste hydatique du foie que des ponctions répétées et une laparotomie exploratrice infirment. Rétention biliaire latente.

A... Joannès, 24 ans, entre le 6 mars 1921.

Deux examens d'urines font constater : la présence de sels et d'urobiline sans pigments.

La radioscopie montre une grosse surélévation du diaphragme. On songe à un kyste hydatique. Les ponctions et la laparotomie exploratrice (Docteur Desgouttes) ne confirment pas cette hypothèse.

CHAPITRE VI

Discussion des Observations

Sur un total de 120 malades examinés, et qui étaient entrés soit pour ictère, soit pour troubles gastriques subjectifs et chez qui le diagnostic hésitait entre lithiasse biliaire, ulcus gastrique ou duodénal, ou cirrhose, nous avons procédé à la recherche des éléments biliaires dans l'urine, par les techniques que nous avons citées plus haut. — Nos examens d'urine nous ont permis de constater :

40 cas de rétention biliaire totale ;

18 rétentions biliaires latentes ;

13 rétentions dissociées, dont 8 au profit des pigments et 5 au profit des sels biliaires.

Nous condensons nos résultats de rétentions dissociées, et de rétentions latentes dans le tableau suivant, en les répartissant suivant l'affection où nous les avons rencontrées :

DIAGNOSTIC ANATOMO-CLINIQUE	RÉTENTIONS DISSOCIÉES au profit :		RÉTENTIONS LATENTES (sels - urobiline)	UROBILINE ISOLÉE
	des pigments	des sels		
Cirrhoses atrophiques ou hypertrophiques avec ou sans ictère.....	2	0	10	1
Ictères catarrhaux, infectieux, syphilitiques, congénital, abcès du foie.....	2	0	2	0
Lithiase biliaire (vésiculaire).	1	3	6	0
Néoplasme des voies biliaires.....	2	0	0	0
Affections du tube digestif (ulcère de l'estomac, du duodenum)	0	2	0	0
Néoplasme du pylore (intervention) ; rétention dissociée ultérieure (sans vérification). ...	1	0	0	0

De l'interprétation de ces résultats, il nous semble qu'un certain nombre de faits peuvent se dégager :

Tout d'abord, et pour les éliminer, car elles sont en dehors de notre sujet, les rétentions latentes, au nombre de 18, que nous avons pu observer, se sont rencontrées, en majeure partie, chez des cirrhotiques (Obs. v, vi, vii, viii, ix, x, xi, xxix, xxx et xxxii). Sur ces 10 cas, 7 ont été vérifiés à l'autopsie ; les 3 autres, de par leur cortège clinique, ne permettaient pas de douter du diagnostic. Ces observations sont donc d'accord avec celles d'autres auteurs et les idées de M. BRULÉ, puisqu'il est, actuellement, admis que la majorité des rétentions latentes se rencontrent dans l'évolution des cirrhoses du foie.

Les 8 autres cas de rétention latente se répartissent ainsi : 1 au cours d'ictère chronique (ictère congénital, obs. xxxiii), 1 dans un abcès du foie (obs. xxi), et 6 dans des lithiases biliaires (obs. xxii, xxiii, xxiv, xxv, xxvii). Ceci ne nous étonne pas non plus. Etant donné que l'urobiline tient la place de la bilirubine, dont elle est dérivée, que son seuil rénal beaucoup plus bas que celui de la bilirubine, lui permet d'être éliminée avant cette dernière, on conçoit facilement, suivant l'hypothèse de M. BRULÉ, que, au début ou au déclin d'une affection des voies biliaires, alors que la bile commence à trouver l'obstacle à son évacuation intestinale, ou qu'au contraire, cet obstacle cédant, elle reprend son cycle normal, on conçoit, disons-nous, que l'urobilinurie apparaisse avec les sels biliaires ou persiste avec eux, tandis que les pigments ne se retrouvent plus dans les urines.

Examinons à présent les 13 cas de rétentions dissociées, qu'il nous a été permis de constater avec les simples méthodes de laboratoire que nous avions à notre disposition.

Une première remarque s'impose sur la valeur des techniques. Dans l'observation xvii, l'examen des urines révèle, chez une lithiasique, la présence d'acides biliaires par la réaction de Hay, avec acétonurie très abondante. Devons-nous penser à une rétention dissociée en faveur des sels biliaires ? Devons-nous considérer que l'acétone urinaire, en abaissant la tension superficielle de l'urine (DOUMER, *thèse Paris*, p.) a provoqué la chute de la fleur de soufre et fait songer à une cholalurie inexistante ? Et, pourtant, la malade est une lithiasique ancienne, elle a eu de nombreuses crises de colique hépatique; on peut admettre, avec raison, que son foie a été légèrement atteint et que cette lésion est traduite par une cholurie saline.

Ultérieurement, l'acétone disparaissant, la réaction de Hay devient négative, et l'hypothèse d'ictère dissocié s'écroule. Il n'en est pas moins vrai qu'un doute subsistait; seule, une réaction chimique aurait pu le lever, en décelant les caractères du noyau des acides biliaires; le procédé de Pettenkoffer ne nous offrait, comme nous l'avons vu, que peu de garanties; les autres techniques, longues, minutieuses, étaient inutilisables par nous, en l'absence de laboratoire de chimie; et nous sommes obligés de constater que, dans ce cas, la réaction de Hay était incapable, à elle seule, de nous dire s'il y avait ou non rétention dissociée.

Par ailleurs, en admettant la valeur de nos méthodes, pouvons-nous recueillir de l'étude des rétentions dissociées, un enseignement quelconque ?

AU POINT DE VUE CLINIQUE, il ne nous semble pas, non plus, que le *diagnostic* puisse en tirer quelque avantage.

Si les observations I, II, XIII et XIV ont trait à des affections hépatiques (cirrhose, ictères infectieux), les observations XIX, XX se rapportent à des maladies du tube digestif (ulcère de l'estomac et du duodénum); d'autres (XI, XVII, XVIII et XIX) concernent des lithiases biliaires, ou même (obs. III et IV) des obstructions chroniques des voies biliaires (néoplasmes). En effet (obs. XIX et XX), deux malades se présentent avec des troubles digestifs; on pouvait songer, soit à l'ulcère, soit à la lithiase; l'examen des urines montrait la présence de sels biliaires. Était-on en droit d'éliminer l'ulcère, que la radioscopie semblait indiquer ? Le traitement médical de l'ulcère produit, cependant, une amélioration appréciable de l'état des malades. La clinique, la radioscopie prêchaient pour l'ulcère qu'infirmait la notion de la rétention biliaire dissociée. Dans ces deux cas, l'existence de l'ictère dissocié ne pouvait aider au diagnostic.

Bien plus probantes, encore, sont les observations III et IV. Deux malades entrent dans le service pour ictère chronique à évolution lente; les signes cliniques de la jaunisse sont manifestes; seuls les sels biliaires sont absents des urines; il y a rétention biliaire dissociée. En tenant compte uniquement de ce fait, on devrait logiquement songer à une atteinte de

la cellule hépatique et éliminer une affection des voies biliaires. Mais les symptômes sont plutôt en faveur du néoplasme, et l'on s'arrête au diagnostic, qui est vérifié ultérieurement.

Des observations analogues avaient déjà été rapportées par Gouget.

Si le diagnostic ne retient aucun bénéfice de la constatation d'une dissociation biliaire, le *pronostic*, non plus, ne peut compter sur son existence. En éliminant, dans ces deux cas, l'hypothèse de néoplasme des voies biliaires, la rétention dissociée poussait à établir un pronostic moins sombre. D'ailleurs, cette question de pronostic a déjà été étudiée, et, des conclusions de MM. BRULÉ, FAUGERON et CROISSANT, il ressort nettement que, dans les cas où l'ictère dissocié se rencontre, même dans les occasions les plus fréquentes : cirrhose, ictère, on ne peut, de sa constatation, baser un pronostic quel qu'il soit.

AU POINT DE VUE PATHOGÉNIQUE, les observations que nous apportons peuvent, suivant qu'on les considère, invoquer l'une ou l'autre des théories pathogéniques actuellement proposées. En effet, les rétentions dissociées au profit des pigments, dans les observations I et II, chez des cirrhotiques, s'expliquent facilement, si l'on accepte la théorie de M. Brulé ; la rétention porte uniquement sur les pigments biliaires, c'est la fonction excrétoire pigmentaire de la cellule hépatique qui est modifiée, comme l'est, par exemple, la fonction de l'élimination de l'urée dans la néphrite azotémique.

Rien ne s'oppose, non plus, dans ces deux cas, à

la conception de Chabrol. Les réserves cholaliques étant épuisées, le malade n'urine plus de sels, parce qu'il n'en a plus dans l'organisme ; une remarque est cependant à faire pour l'observation II, car, de dissociée qu'elle était au début, la rétention devient totale ; et l'on conçoit mal, suivant cette théorie, cette réapparition des sels biliaires, à moins de supposer que la réserve en acides biliaires se soit reconstituée, ou bien, alors, que la réaction de Hay n'ait pas de valeur.

Plus difficilement conciliables avec l'hypothèse de M. Brulé sont les deux cas de néoplasme des voies biliaires (obs. III et IV). La rétention dissociée ne peut s'expliquer, puisqu'il y a obstruction des voies biliaires. Elle plaiderait donc plutôt en faveur de la seconde théorie, mais encore jusqu'à un certain point, puisque, dans l'observation III, la dissociation est variable, et que dans l'observation IV, elle devient, au dernier examen, subitement totale. La réserve précédente est encore à maintenir.

Quant aux autres observations, enfin, que l'on invoque la théorie de la biligénie extra-hépatique ou bien celle de l'épuisement des réserves, et de la diffusibilité très grande des sels biliaires (seuil d'élimination rénal très inférieur à celui de la bilirubine), on peut, de chacune d'elles, tirer un argument en faveur de l'une ou de l'autre de ces conceptions.

Dans le vaste champ d'étude des ictères, l'anatomie pathologique n'a pu distinguer les grands groupes et donner une classification nette et bien définie. Les recherches chimiques nous ont orienté vers une conception séduisante ; elles nous ont montré l'import-

tance du facteur hépatique dans l'apparition du syndrome ; cependant, les techniques courantes et simples ne nous paraissent pas encore suffisantes, et d'accord avec nombre d'auteurs, il nous semble que la réaction de Hay laisse encore trop de doute pour que, d'après elle seule, on puisse se permettre quelques conclusions. Peut-être, avec ses progrès incessants, la chimie biologique nous donnera-t-elle la clef du problème ? En attendant, profitant de sa longue expérience, la clinique nous est d'une précieuse collaboration, et c'est elle qui, aujourd'hui encore, et une fois de plus, dans le doute, vient à notre secours.

CONCLUSIONS

I. — Les travaux récents ont montré l'existence, à côté du syndrome *ictère par rétention*, d'ictères ou *rétentions dissociées* qui présenteraient un intérêt clinique et pathogénique.

II. — Actuellement, des recherches d'ordre chimique ou expérimental font douter :

1° De *l'exactitude des méthodes de laboratoire* (notamment de la réaction de Hay), dans le diagnostic des rétentions biliaires dissociées ;

2° De la *valeur sémiologique* des ictères dissociés.

III. — Nous avons employé, comme méthode courante : le procédé de Grimbert pour déceler les pigments, la *réaction de Hay pour les sels biliaires*, parfois la technique de Pettenkoffer, modifiée par Deniges, et l'épreuve des hémocopies.

1° L'examen de 120 observations de malades soupçonnés de troubles hépatiques, chez qui nous avons pratiqué ces recherches, a montré :

8 rétentions dissociées au profit des pigments.

5 rétentions dissociées au profit des sels.

18 rétentions latentes (sels et urobiline dans les urines).

2° En comparant, autant qu'il a été possible, les signes cliniques, les recherches de laboratoire, les constatations anatomo-pathologiques, il nous semble que, dans la clinique journalière :

a) Il est impossible d'affirmer la rétention dissociée avec la seule réaction de Hay.

b) La notion de rétention biliaire dissociée n'apporte pas d'élément important pour le *diagnostic étiologique* (cause ou siège de la lésion produisant l'ictère) et pour le *pronostic* (état de la cellule hépatique).

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
P. COURMONT.

Vu :
LE DOYEN,
JEAN LEPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 10 Février 1925.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
J. CAVALIER.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABRAMI. — Les Ictères infectieux d'origine septicémique et l'infection descendante des voies biliaires. *Th. de Paris*, 1910.
2. ABRAMI et GAUTHIER. — Un cas d'ictère dissocié au cours de la fièvre typhoïde. Dissociation de l'excrétion biliaire. Absence d'angiocholite. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 26 décembre 1912.
3. ABRAMI, RICHET Fils et MONOD. — Ictère hémotogène et streptococcique au cours d'une septicémie puerpérale. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 4 mars 1910.
4. ARDIN-DELTEIL, DERRIEN, AZOULAY. — Ictère syphilitique secondaire précoce. Rétention biliaire dissociée; épreuve de l'hémoclasie digestive. *Bulletin et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, février 1922, p. 221.
5. AUBERTIN. — Le foie et la tuberculose. *Th. Bordeaux*, 1922.
6. BRAULT et GARBAN. — Dissociation de la sécrétion biliaire au cours de deux cas d'ictère catarrhal. Rétention isolée des pigments biliaires. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 7 fév. 1913.
7. — Les troubles de la fonction biliaire dans la cirrhose alcoolique. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 30 janvier 1914.
8. — *Paris Médical*, n° 27, 6 juin 1914.

9. BORCHARDT. — Uber das Vorkommen von Gallensäuren beim Ikterus und den Ikterus dissociatus. *Klin. Wochenschrift*, Berlin 1922.
10. BOUCHUT et LAMY. — Les rétentions biliaires dissociées. *Lyon Médical*, 20 janvier 1920, n° 2.
11. BRULÉ. — Recherches sur les ictères. Paris, 1922. Masson.
12. — Les diverses variétés d'ictère et leur recherche clinique. *Gaz. des Hôp.*, n°s 42 et 43, 12 juillet 1919, p. 649 à 653 et 665 à 668.
13. — Physio-pathologie des ictères. *Bulletin médical*, 28 août 1920.
14. — Origine et valeur clinique de l'urobiline. *Presse Médicale*, n° 71, 16 nov. 1919.
15. — Insuffisance hépatique et rétention biliaire. *Journal Méd. Franç.*, 1922.
16. BRULÉ et GARBAN. — Traité de pathologie médicale et de thérapeutique appliquée, p. 53, in *Collect. Sergent*, tome XII, *Foie et Pancréas*.
17. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 6 mars 1916.
18. — La recherche des sels biliaires par la réaction de Meillière. *Soc. Biologie*, 16 juin 1923.
19. — Les travaux récents sur l'origine de la bilirubine. *Gaz. des Hôp.*, 25 janvier 1925.
20. BRULÉ, GARBAN et WEISSMANN. — L'étude de la bilirubine du sérum sanguin peut-elle aider à reconnaître la nature d'un ictère. *Presse Méd.* 1922, p. 986 à 988.
21. BRULÉ et MOREAU. — Sur les causes de rétention biliaire dans la spirochétose ictéro-hémorragique. *Soc. de Biologie*, 5 mars 1917.
22. BRULÉ et SPILLIAERT. — Le passage des pigments biliaires dans l'intestin, malgré l'arrêt du cours de la bile. *Annales de Médecine*, mai 1921.
23. CHABROL. — L'ictère est-il un signe d'insuffisance hépatique ? *Médecine*, 1921.
24. CHABROL et BÉNARD. — Les Ictères. Paris, J. Baillière, 1921,

25. — Recherches sur la physio-pathologie des ictères. Le problème de la cholémie pigmentaire. *Gaz. Hôp.*, n° 15, 19 février 1921.
26. — Cholémie saline et cholestérinémie. *Gaz. Hôp.*, n° 28, 9 avril 1921.
27. — La valeur séméiologique des ictères dissociés. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. Paris*, janvier 1923.
28. CHABROL, BÉNARD et GAMBILLARD. — Le tubage duodéal dans les ictères et les cirrhoses du foie. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 8 décembre 1922, p. 1710.
29. CHAUFFARD. — Les dissociations des états cholémiques. *Presse Méd.*, 1913.
30. — Lithiasse biliaire. *Masson et Cie*, Paris 1922.
31. CHAUFFARD et GOURAUD. — Valeur clinique de la réaction de Hay pour la recherche des principes biliaires dans les urines. *Journ. Phys. Path. générale*, 1901.
32. CLOTTENS. — Essai de pathogénie des états cholémiques. *Th. Montpellier*, 1922.
33. CLUZET. — Précis de physique médicale. Collect. Testut.
34. CLUZET et FRAENKEL. — Recherches sur la tension superficielle des urines. *Journ. Phys. Path. générales*, 1901.
35. CROISSANT. — Recherches sur la dissociation de la sécrétion biliaire. *Th. Paris*, 1912-1913
36. DOUMER (Edmond). — Recherches pour servir à l'étude de la cholalurie. *Th. Paris*, 1922.
37. FAUGERON. — Les dissociations des rétentions biliaires. *Th. Paris*, 1912-1913.
38. FELTZ et RITTER. — Action des sels biliaires sur l'économie. *Journal de l'Anat. et Phys.*, 1874.
39. FEINSTEIN. — Valeur pratique du sondage duodéal dans les ictères. *Th. Paris*, 1922.
40. FIESSINGER (Noël). — Histogénèse des processus de cirrhose hépatique. *Th. Paris*, 1908-1909.
41. — Le problème des ictères dans la médecine courante. *Journal des Praticiens*, 1923, p. 633.

42. — Exploration fonctionnelle du foie. *Démonstration cliniq. et thérap. sur les actualités médicales*, Chahine, Rueil (S.-et-O.), sept. 1924.
43. FIESSINGER et LYON-CAEN. — Le rôle de la cellule hépatique dans la détermination des ictères expérimentaux. *Journal de Phys. et Path. générale*, nov. 1910.
44. FLORENTIN. — Recherches expérimentales sur la biligénie pigmentaire. *Société d'impressions typographiques*, Nancy, 1924.
45. GILBERT et CHABROL. — La biligénie pigmentaire et normale, in *Traité du sang* de GILBERT et WEINBERG, t. II, 1921, J.-B. Baillière.
46. GILBERT, CHABROL et BÉNARD. — Recherches sur la biligénie consécutive aux injections expérimentales d'hémoglobine. *Presse Méd.*, 7 février 1922.
47. — La cholémie saline dans les ictères. *Soc. Biologie*, 18 déc. 1920.
48. — Recherches stalagmométriques sur la cholurie saline. *C. R. Soc. Biol.*, 15 janv. 1921.
49. GILBERT et HEERSCHER. — *Presse médicale*, 3 septembre 1902, et 14 septembre 1907.
50. GILBERT et LEREBoullet. — Des ictères acholuriques simples. *Soc. Méd. Hôp.*, 2 nov. 1900.
51. GLEY. — *Traité de Physiologie*, Baillière et fils, Paris.
52. GOUGET. — Les cholémies dissociées. *Presse médicale*, 7 février 1914.
53. GRIGAUT. — Cholestérine et cholestérinémie. *Biologie Médicale*, mars 1913.
54. — Le cycle de la cholestérine. *Th. Paris*, 1912-1913.
55. GRIMBERT. — Recherche des éléments de la bile. *Paris Médical*, 6 juin 1914.
56. GUIART et GRIMBERT. — Diagnostic clinique, microscopique et parasitologique, Lamare, 1912.
57. GUY-LAROCHE. — Rapports de la cholestérinémie avec la lithiase. *Journal Médical Français*, 1923, p. 208.
58. HANOT. — Oblitération du cholédoque, absence d'ictère. *C. R. Soc. Biologie*, 23 avril 1881.
59. — Note pour servir à l'histoire de l'acholie. *C. R. Soc. Biologie*, 22 janvier 1884.

60. — Contribution à l'étude de l'acholie. *Arch. génér. de Médecine*, janvier 1885.
61. — La bile incolore, acholie pigmentaire. *Semaine Médicale*, 1^{er} mars 1895.
62. HUGOUNENCQ. — Précis de chimie biologique. Doin, Paris, 1922.
63. HYMANS VAN DEN BERGH. — *Presse Médicale*, 4 juin 1921, N° 45.
64. LABBÉ (Marcel), Ed. DOUMER et L. DEGLANDE. — A propos des ictères dissociés. La valeur de la réaction de Hay et la question des cholaluries pures. T. XV, N° 6. Juin 1924, p. 513. *Annales de Médecine*.
65. LAMBLING. — Précis de biochimie. Masson, Paris.
66. LAUGEVIN et BRULÉ. — Ictère syphilitique secondaire, avec rétention biliaire dissociée. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 17 nov. 1916.
67. LEMIERRE et ABRAMI. — Dissociation de la sécrétion biliaire au cours de l'ictère catarrhal, **symptômes** de rétention isolée des sels biliaries. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 28 nov. 1912.
68. LEMIERRE et BRULÉ. — La lipémie alimentaire dans quelques ictères. Dissociation de la sécrétion biliaire au cours de certaines affections hépatiques. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 29 décembre 1910.
69. — Rétention biliaire dissociée ; ictères par lésion de la cellule hépatique. *Mouvement Médical*, mars 1913.
70. LEMIERRE et LÉVESQUE. — Rétention biliaire dissociée pendant la convalescence d'une spirochétose ictérique. Cholémie pigmentaire normale et cholalurie. *B. et M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 19 janvier 1923, p. 57.
71. LYON-CAEN. — La tension superficielle. Son application à la différenciation des choluries et à l'étude du rôle du foie dans les ictères. *Th. Paris*, 1910.
72. C. MANN, L. BOLLMANN et C. MAGATH. — *Amer. Journ. of Physiol.* Juillet 1924.
73. M.-H. MAUBAN. — Caractères biologiques et chimiques du liquide duodénal dans l'ictère.

74. MEILLIÈRE. — Recherche et caractérisation des acides biliaires dans l'urine. *C. R. Soc. Biologie*, 2 mai 1913.
75. MEYER (Jean-Hubert). — Considérations anatomo-cliniques sur l'atrophie et l'hypertrophie du foie dans les cirrhoses. *Thèse Lyon*, 1924.
76. ODDO. — Modifications des échanges azotés au cours de l'ictère catarrhal. *Thèse Paris*, 1920.
77. — Pathogénie des ictères. *Gaz. des Hôp.*, 26-28 octobre-6 novembre 1920.
78. PRUVOST. — Diagnostics de laboratoire, in *Collect. Sergent*, T. XXVII, p. 271-273.
79. RICHET. — *Dictionnaire de Physiologie*. Article Bile. T. II.
80. RICE RICH. — *Bull. of the Johns Hopkins Hosp.*, oct. 1923. Origine de la bilirubine résumée, in *Paris Médical*, 1924, p. 146.
81. ROGER. — *Physiologie et pathologie du foie*, Paris, 1922.
82. ROBIN. — De l'acholie pigmentaire. *Soc. Biologie*, 1^{er} mars 1884.
83. STOHR. — Die französische Auffassung über die Pathogenese des Ikterus. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 1922.
84. WIDAL, ABRAMI et BRULÉ. — Différenciation des divers types d'ictère hémolytique par le procédé des hématies déplasmatisées. *Presse Méd.* 9 oct. 1907.
85. — Les ictères d'origine hémolytique. *Rapport du XII^e Congrès Français de Médecine*, Lyon, 1911.
86. — Les ictères d'origine hémolytique. *Arch. des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, mai 1909.
87. WIDAL, ABRAMI et IANCOVESCO. — L'épreuve de l'hémoclasie digestive dans l'étude de l'insuffisance hépatique. *Presse Médicale*, 11 déc. 1920.
88. WHIPPLE et HOOPER. — *Journal of experim. Med.*, 1913, vol. XVII, N° 3.

Au moment de la correction des épreuves paraît, dans le *Journal Médical Français* (décembre 1924), un article de CHABROL, BÉNARD et GAMBILLARD, sur le *Tubage duodénal en pathologie hépatique et biliaire* que nous citons, sans pouvoir l'analyser.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	11
CHAPITRE PREMIER. — Historique	13
CHAPITRE II. — Les modes de recherche des rétentions biliaires et principalement des rétentions dissociées.....	25
CHAPITRE III. — Critique des techniques de recherche des rétentions biliaires.....	41
CHAPITRE IV. — Valeur des rétentions biliaires disso- ciées	51
CHAPITRE V. — Observations.. ..	67
CHAPITRE VI. — Discussion des observations	125
CONCLUSIONS.....	133
BIBLIOGRAPHIE.....	135

